

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-056825

(43)Date of publication of application : 01.03.1994

(51)Int.Cl.

C07D403/04
C07D403/04
C07D403/04
A61K 31/55
C07D403/14

(21)Application number : 05-167332

(71)Applicant : F HOFFMANN LA ROCHE AG

(22)Date of filing : 15.06.1993

(72)Inventor : HSU MING-CHU
HURYN DONNA MARY
TAM STEVE YIK-KAI

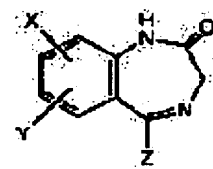
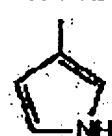
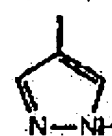
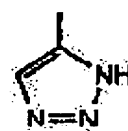
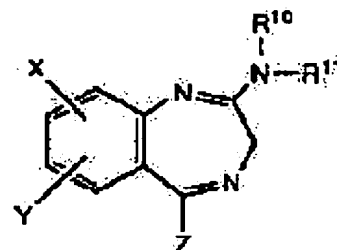
(30)Priority

Priority number : 92 899190 Priority date : 16.06.1992 Priority country : US

(54) BENZODIAZEPINES

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide benzodiazepines useful as a therapeutic active agent, especially as an antiviral agent for the treatment, therapy and prevention of AIDS and AIDS-related diseases.

CONSTITUTION: These benzodiazepines are compds. (e.g. 7-chloro-N-methyl-5-(1 H-1,2,3-triazol-5-yl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-amine) expressed by formula I, their pharmaceutically acceptable acid-added salts, carbamates, ureas and amides. In the formula I, X, Y are H, halogen or lower alkyl; R¹⁰, R¹¹ are both H or one of them is H and the other is methyl, or they are bonded to form (CH₂)_n (n is 4 or 5); Z is expressed by formulae II to IV (one or more C atoms in the ring Z may be substituted with F, Cl or lower alkyl). The compd. is obtd. by successively reacting a compd. expressed by formula V with P₂S₅ and with an amine expressed by NH(R¹⁰, R¹¹).

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 15.06.1993

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 16.05.1995

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

* NOTICES *

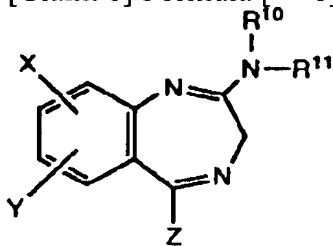
JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

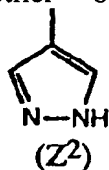
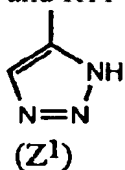
CLAIMS

[Claim(s)]

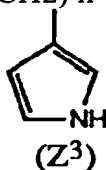
[Claim 1] Formula [** 1]



or mutually-independent [of X and the Y] is carried out among [type, it is chosen from H, a halogen, and low-grade alkyl, and both R10 and R11 are H, either R10 or R11 are H and another side is methyl -- R10 and R11 -- together -- becoming -(CH2) n- it is -- here -- n= -- 4 or 5 -- it is -- Z -- [Formula 2] [or]



または

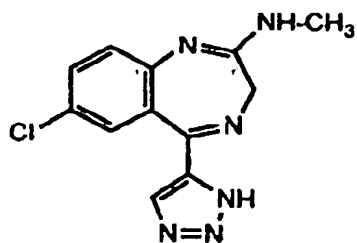


more -- becoming -- a group -- from -- choosing -- having -- a ring -- it is -- here -- this -- a ring -- Z -- inside -- one -- a piece -- or -- it -- more than -- carbon -- an atom -- F -- Cl -- or -- low-grade -- alkyl -- permuting -- having -- **** --] -- a compound -- a list -- those acid addition salts that can be permitted pharmacologically, carbamates, urea, and amides

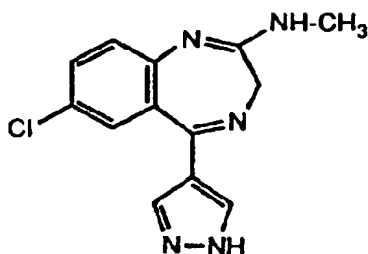
[Claim 2] The compound according to claim 1 which Y is H, is chosen from the group which X becomes from a halogen and low-grade alkyl, and has especially X in 7-location.

[Claim 3] The compound according to claim 2 chosen from the group which R10 is methyl, and R11 is hydrogen, and consists of the chlorine and methyl which have especially X in 7-location.

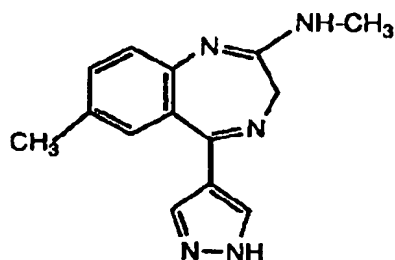
[Claim 4] Formula I (a), I (b), or I (c): [Formula 3]



I(a)



I(b)

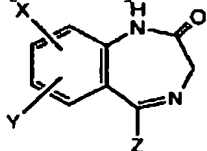


I(c)

The compound according to claim 3 which has one sort of **.

[Claim 5] A compound given in either of claims 1-4 for using it especially as drugs [activity / in therapy] as an anti-virus agent for the treatment of an acquired immunode-ficiency syndrome and the acquired immunode-ficiency syndrome related illness, a therapy, or prevention.

[Claim 6] Formula [** 4]



II

[whether the sequential reaction of the ***** is carried out with P2S5 and Amine HN (R10, R11), and] or make the compound of Formula II react to the bottom of existence of Lewis acid with Amine HN (R10, R11) in a reaction-inert solvent, and in wishing the amide of the compound of Formula I Neutralize the compound of Formula I by the organic acid, and in wishing a carbamate or urea The manufacture approach of a compound according to claim 1 characterized by making the compound of Formula I react [phosgene] with the product of the stoichiometric reaction between aliphatic series, aromatic alcohol, aliphatic series, or aromatic amine, respectively.

[Claim 7] In the compound list according to claim 1 as an activity pharmacological component, by the case The second anti-virus agent, Especially A reverse transcriptase inhibitor, for example, ddC and AZT, a HIV-protease inhibitor, alpha-, beta- and/or a gamma interferon, interleukin-2, and/or GM-CSF, it contains -- especially -- a virus sexually transmitted disease -- especially -- a retrovirus infectious disease -- For example, the chemical for easing the cytopathy-destructive effectiveness of the retrovirus illness in the patient to whom it is infected with the retrovirus since it is the treatment or prevention of HIV1 and/or HIV2 infectious-disease **, or in order to protect a cell to this infectious disease.

[Claim 8] Use of a compound according to claim 1 for manufacture of the chemical for easing especially the cytopathy-destructive effectiveness of the retrovirus illness in a virus sexually transmitted disease and the patient to whom it is infected with the retrovirus since it is the treatment or prevention of the retrovirus infectious disease 1, for example, HIV, and/or HIV2 infectious-disease ** especially, or in order to protect a cell to this infectious disease.

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

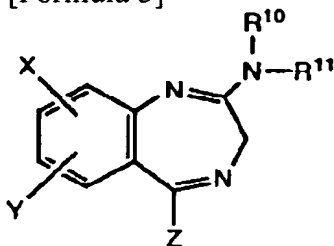
1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

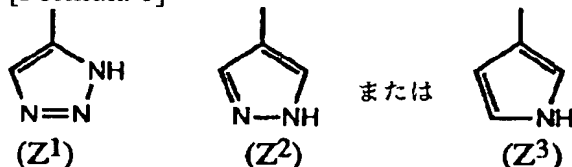
[0001] This invention is a formula [0002].

[Formula 5]



[0003] or mutually-independent [of X and the Y] is carried out among [type, it is chosen from H, a halogen, and low-grade alkyl, and both R10 and R11 are H, either R10 or R11 are H and another side is methyl -- R10 and R11 -- together -- becoming -(CH2) n- it is -- here -- n= -- 4 or 5 -- it is -- Z -- [0004]
[or]

[Formula 6]



[0005] more -- becoming -- a group -- from -- choosing -- having -- a ring -- it is -- here -- this -- a ring -- Z - - inside -- one -- a piece -- or -- it -- more than -- carbon -- an atom -- F -- Cl -- or -- low-grade -- alkyl -- permuting -- having -- **** --] -- being new -- a compound -- a kind -- a list -- those acid addition salts that can be permitted pharmacologically, carbamates, urea, and amides -- being related .

[0006] In a list especially the purpose of this invention in itself [above / compound] A virus sexually transmitted disease, Especially Retrovirus infectious disease 1, for example, HIV, and/or HIV2 infectious disease, In the manufacture approach list of these compounds, by one sort and case of this compound The above-mentioned compounds for protecting a cell to this infectious disease, since it is **** or prevention; The second anti-virus agent, Especially A reverse transcriptase inhibitor, for example, ddC and AZT, a HIV-protease inhibitor, alpha-, beta- and/or a gamma interferon, interleukin-2, and/or GM-CSF, It is use of these compounds for manufacture of a virus sexually transmitted disease and the chemical for protecting a cell to this infectious disease, since it is the treatment or prevention of the retrovirus infectious disease 1, for example, HIV, and/or HIV2 infectious-disease ** especially especially at the chemical and list to contain.

[0007] All the tautomers and stereoisomer forms of a compound of Formula I are included by the range of this invention.

[0008] Permissible acid addition salts can be the salts of mineral-acids [which can be permitted pharmacologically], for example, hydrochloric acid, and sulfuric-acid ** pharmacologically. The amides which can be permitted pharmacologically can be manufactured by neutralizing the compounds of this invention by the organic acids like a lactic acid, an acetic acid, a malic acid, or p-toluenesulfonic acid. The carbamates which can be permitted pharmacologically can be manufactured by making the compounds of Formula I react with the product of the stoichiometric reaction between a phosgene, aliphatic series, or aromatic alcohol. The urea which can be permitted pharmacologically can be manufactured by making the

compounds of Formula I react with the product of the stoichiometric reaction between a phosgene, aliphatic series, or aromatic amine. The carbamates, urea, and amines of compounds of Formula I are useful as a prodrug (pro-drugs).

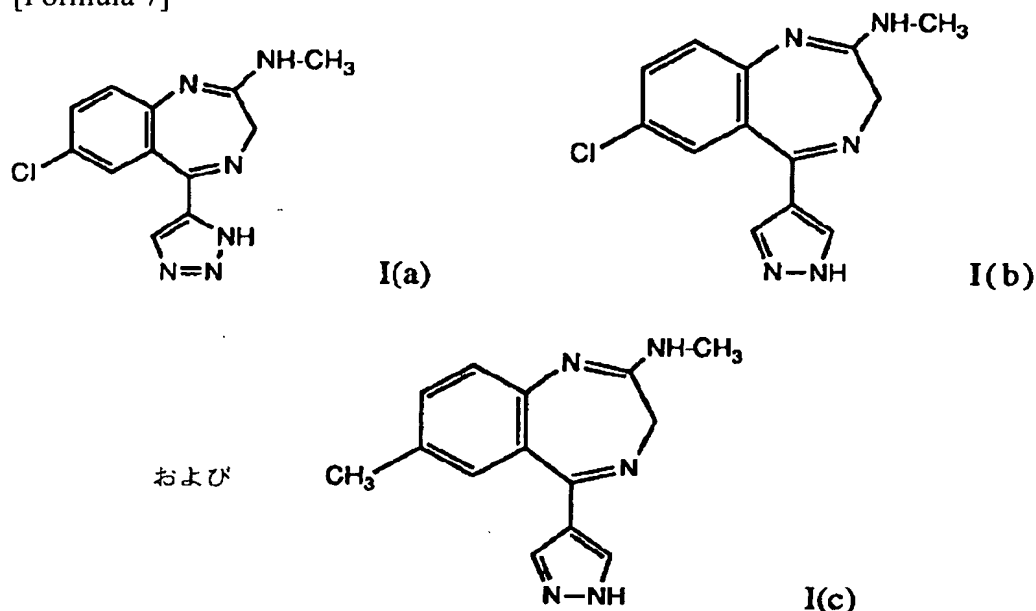
[0009] The carbon number has called the radical suitably guided from the chain of the shape of the shape of a straight chain, and a branched chain of 1-4, for example, the methyl, the ethyl, propyl, and isopropyl of 1-7 the "low-grade alkyl" used in this specification. "Acyl" means the organic radical guided by removal of a hydroxy group from an organic acid. Acid of aliphatic series and aromatic series, for example, acetic acid, sulfone acetic-acid, and benzoic-acid ** is included by the suitable organic acid.

[0010] A suitable compound has the formula I which Y is H and is the halogen and low-grade alkyl which have especially X in 7-location.

[0011] R10 is methyl, R11 is hydrogen, and especially the compound of the suitable formula I is chosen from the group which consists of the chlorine and methyl which have especially X in 7-location.

[0012] The compounds of suitable this invention are formula I (a), I (b), or I(c): [0013] specially.

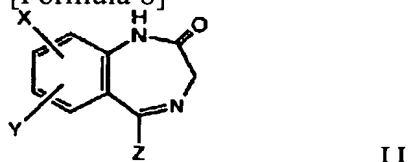
[Formula 7]



[0014] It ****.

[0015] The compound of Formula I follows known various processes by the technical field concerned, and is formula: [0016].

[Formula 8]



[0017] ** 3H-1, 4-benzotriazepino-2-(1H)- It can manufacture by carrying out the sequential reaction of N with P2S5 and HN (R10, R11) with a general means. For example, it can carry out as [describe / the compound of Formula II / for example, into the United States patent number 3,644,335], and can agitate with the amine of Formula HN (R10, R11) under existence of suitable Lewis acid in a suitable reaction-inert solvent. Although a tetrahydrofuran, toluene, and dioxane are included by suitable reaction-inert solvents, it is not limited to them. Although a titanium tetrachloride, a stannic chloride, etc. are included by the example of suitable Lewis acid, it is not limited to them.

[0018] The compound of Formula II For example, the inside of U.S. Pat. No. 3405122, 3398159 and 3407211, and 3400128, THE journal OBU THE organic chemistry (J.Org.Chem.), The inside of 41, 1976, 2720; 35, 1970 and 2355 and 46 and 1981, and 839, AKUTA KEMIKA SUKANJINABIKI (Acta Chem.Scand.), The inside of B 31, 1977, and 701, THE journal OBU hetero cyclic chemistry (J.Heterocyclic Chem.), The inside of 12, 1975, 49 and 25 and 1988, and 1293, synthesis (Synthesis), It can manufacture by the approach of being known among 1988 and 767 **** currently described in the detail at **** currently

described into 100, 1978, and 4842, and a list into the following Syn.Comm., 15, 1985 and 1271, and J.A.C.S. example 1-3, and in itself.

[0019] Therefore, the compound of Formula II can be manufactured by cyclizing the compound like the thing of the formula 6 in an example 1 by the acid-catalysis. This cyclization can be performed by being among toluene and the solvent like THF, or heating a compound 6 with the acid like a pivalic acid to the temperature to reflux temperature in n-butanol. For example, the amines like the thing of a formula 6 can leave the ketone of formulas 4, 9, or 15, for example, can be manufactured through the following formulas 5 and 10, 10", or the corresponding bromide like the thing of 17.

[0020] Especially the compound of this invention has the useful antiviral activity to HIV which are an acquired immunodeficiency syndrome and a related illness, for example, the virus related to advance of ARC(acquired immunodeficiency syndrome related complication) **, especially **-retrovirus activity. These compounds also control a HIV duplicate by controlling the important HIV virus function like for example, TAT (interaction imprint) activity. The production of TAT by the infected cell is activating considerably the duplicate of HIV in the inside of an infection patient. By controlling TAT activity, the compound of this invention decreases the duplicate of HIV dramatically, and, thereby, the destructive effectiveness of HIV in the inside of a human patient is mitigated.

[0021] The display of both alkaline phosphatase (SeAP) gene by which (a) secretion was carried out in the compound of Formula I, and virus interaction agent TAT gene It puts under accommodation of the HIV accelerator LTR resulting from an operation of the HIV interaction agent TAT. (b) Contain the gene structure of the above (a) for the culture mammalian cell, and transfection is carried out using the plasmid which causes the interaction factor TAT and cell production of SeAP. (c) Add the compound of Formula I here [the reagent and here] where it is going to examine, and include measuring the volume of SeAP to which control of SeAP production is related with anti--TAT control activity by measuring SeAP enzyme activity. In the **** assay currently described into the United States patent number 5070010, it examined about anti--HIV-TAT activity.

[0022] In this assay, control of SeAP has anti--TAT activity and forward relevance. As the activity with which a reagent controls SeAP becomes large, the anti--TAT activity of that becomes larger.

[0023] About the result reported especially below, HIV-TAT assay was performed by carrying out as following.

[0024] The reporter gene to which one carries out the code of the SeAP for the trial compound of the formula I of 1, 10, and 50microM under accommodation of HIV-LTR was contained 24 hours after transfection, and other things were added to the culture medium of the COS cell by which transfection is carried out by two sorts of plasmids in which this also contains the HIV-TAT gene under accommodation of HIV-LTR. In 48 hours after addition of a trial compound, calorimeter assay using p-nitrophenyl phosphate as a substrate estimated the alkaline phosphatase activity of a medium. Anti--TAT activity is measured by % control of the SeAP gene under RSV-LTR which does not answer % control pair TAT of the SeAP gene display under accommodation of HIV-LTR.

[0025] the compound of Formula I is [the **-specific cytotoxicity of the result in the following table] the specific inhibitor of the gene carried out ***** HIV-TAT-adjustment -- it is ***** (ing).

[0026] Then, the singularity of the compound of the formula I as a TAT inhibitor was shown by parallel assay, and the SeAP gene display is put under accommodation of Rous sarcoma virus (RSV)-LTR which does not answer TAT. This assay followed, and the compound of Formula I is a general cytotoxic agent, or it has eliminated possibility of saying that the activity of SeAP is controlled.

[0027] The anti--HIV-TAT activity of a trial compound was determined by measuring the amount of the alkaline phosphatase in the supernatant medium of the cell culture object which has a SeAP gene display under accommodation of a HIV LTR accelerator. The specific control activity of a trial compound is formula: [0028].

[Formula 9] $100 [(1-A/B) - (1-C/D)]$

It follows [for A and B to be alkaline phosphatase activity produced by HIV-LTR/SeAP under existence of a trial compound and un-existing among a formula, respectively, and for C and D be alkaline phosphatase activity produced by RSV-LTR/SeAP under existence of a trial compound and un-existing, respectively], and is calculated. The examined concentration is the range of 1-50microM. The result shown is the average of at least three trials. : the display whenever ["whenever / middle /"] "it is high" indicates the activity like the following to be in this table -- being high -- >60% of control -- it is -- whenever [middle] -- 60-40% of control -- it is -- being low -- it is 40-20% of control. [and] The trial compound was added, 24 hours after SeAP specific mRNA and protein had already existed, and carrying out transformer FEKUSHO of the cell

by the plasmid when protein was very stability and. Therefore, control will not be observed at this assay process 100%.

[0029]

[Table 1]

Table The product of the following example number Anti--HIV-TAT activity 1 It is high. 2 Whenever [high middle / of /] 3 Whenever [high middle / of /] Probably, this compound will be effective in an acquired immunodeficiency syndrome therapy, since the compound of this invention controls TAT protein effectively and it becomes impossible for an infection virus to reproduce it for itself [these] in a host cell. It is actually found out that the compound of this invention protects the CD4+ lymph cell in a culture from the cytopathogenic effect of HIV. Furthermore, probably the compounds of this invention control the activity of such TAT-related protein similarly, and, as a result, it will be useful for the therapy of other retrovirus infectious diseases of these, since TAT and the protein which has relation very much are seen in other retroviruses like HTLV-1. The approach of mitigating the destructive effectiveness of retrovirus illnesses, such as HIV in the inside of a human patient including this invention treating a patient with an activity metabolite biologically [the compound of this invention of sufficient amount to control advance of a retrovirus infectious disease or it], is also offered. This invention includes treatment or therapy including the patient who has an acquired immunodeficiency syndrome or an ARC patient and symptomatic, or a non-symptomatic HIV infectious disease of a HIV infection patient. By one administration or more at various spacing, the compound of this invention can be suitably prescribed once for the patient in taking orally per day parenterally or in taking orally on the 1st. In the patient with liver or a kidney problem, the dose and the administration form should be adjusted so that these symptoms may be suited. a human patient -- Seki, then the anti-virus effective dose of the compound of this invention prescribed for the patient, for example in taking orally -- per day -- the weight of about 0.5 to about 40 mg/kg -- it is the range of the weight of about one to 15 mg/kg, especially weight [of about four to 10 mg/kg] ** suitably. For example, in the taking orally unit dose form like a unit dose form, it is related with a 70kg patient, and this is per [35 / about] day. - About 2,800mg will become the amount of abbreviation 210-about 350mg** per day suitably.

[0030] A therapy constituent with better use of more activity reagents than one sort is given, and when especially this acts according to the device in which different reagents differ, it comes out so especially. Furthermore, a certain sake, This invention the compound according to this invention One or more sorts of other anti-virus agents, for example, ddC, AZT, 2', and 3'-dideoxyinosine (ddI) and tetrahydroimidazo benzodiazepine-ON (TIBO) derivatives A HIV-protease inhibitor and 3 ring type JIAZEPINON, HIV-integrase, and a RNaseH inhibitor, A biological response alteration agent, for example, alpha, a beta or gamma-interferon, interleukin-2 the granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), etc. and the anti-virus constituent both included together are also included in the list.

[0031] A human patient can be medicated with Seki, then the compounds of this invention in the general administration form like a thing shown here. Any compound, constituents or those acid addition salts that can be permitted pharmacologically, carbamates, urea, or amides is also suitable.

[0032] The compound of this invention is the dose shown here, and it is prescribed for the patient until amelioration of a patient's symptom and/or mitigation of viremia are obtained. This compound can also be prescribed for the patient with other anti-viral one and/or the biological response alteration agent like the above. The dose of ddC and AZT which are used in the acquired immunodeficiency syndrome or the ARC human-being patient is announced. When given by the combination therapy, other anti--HIV compounds can also be given to the compound and coincidence of this invention, or administration can also be carried out by turns by hope. Two sorts (above) of chemicals are also combinable in a constituent. The dose of each chemical can be made fewer than the time of combining and their being used as an independent reagent in inside.

[0033] This invention relates also to the constituent which contains the compound of this invention of a therapy-effective dose in the support which can be permitted pharmacologically. The compound of this invention can also be independently prescribed for the patient by the shape of a solution. However, it is suitable to prescribe an active ingredient for the patient into a pharmacological formulation. With the concept of this invention, a formulation means a constituent. These formulations contain the active ingredient of at least one sort of this inventions together with one or more sorts of the support and the pharmaceutical vehicles which can be permitted pharmacologically, and can also contain other therapy agents like a HIV-RT or HIV-protease inhibitor in arbitration. The word included within the limits of this invention "it can approve" is defined as not being damage nature to the organism or host cell which is other components and compatibility of a formulation and it is going to treat. In the taking-orally-rectum, in a nose,

when suitable for a cheek, the hypoglottis, a vagina, or parenteral (inside of hypodermically, intramuscular, vein, and the skin is included) administration, local and the thing known by this contractor are included by such support. Simple, a constituent can be made into a unit administration form, and can be manufactured by the approach known in the chemical industry. Such an approach contains the formulation of the active ingredient in support, and it can contain other medical active ingredients like ddC, AZT, ddI, interferon, IL-2, or a HIV-protease inhibitor.

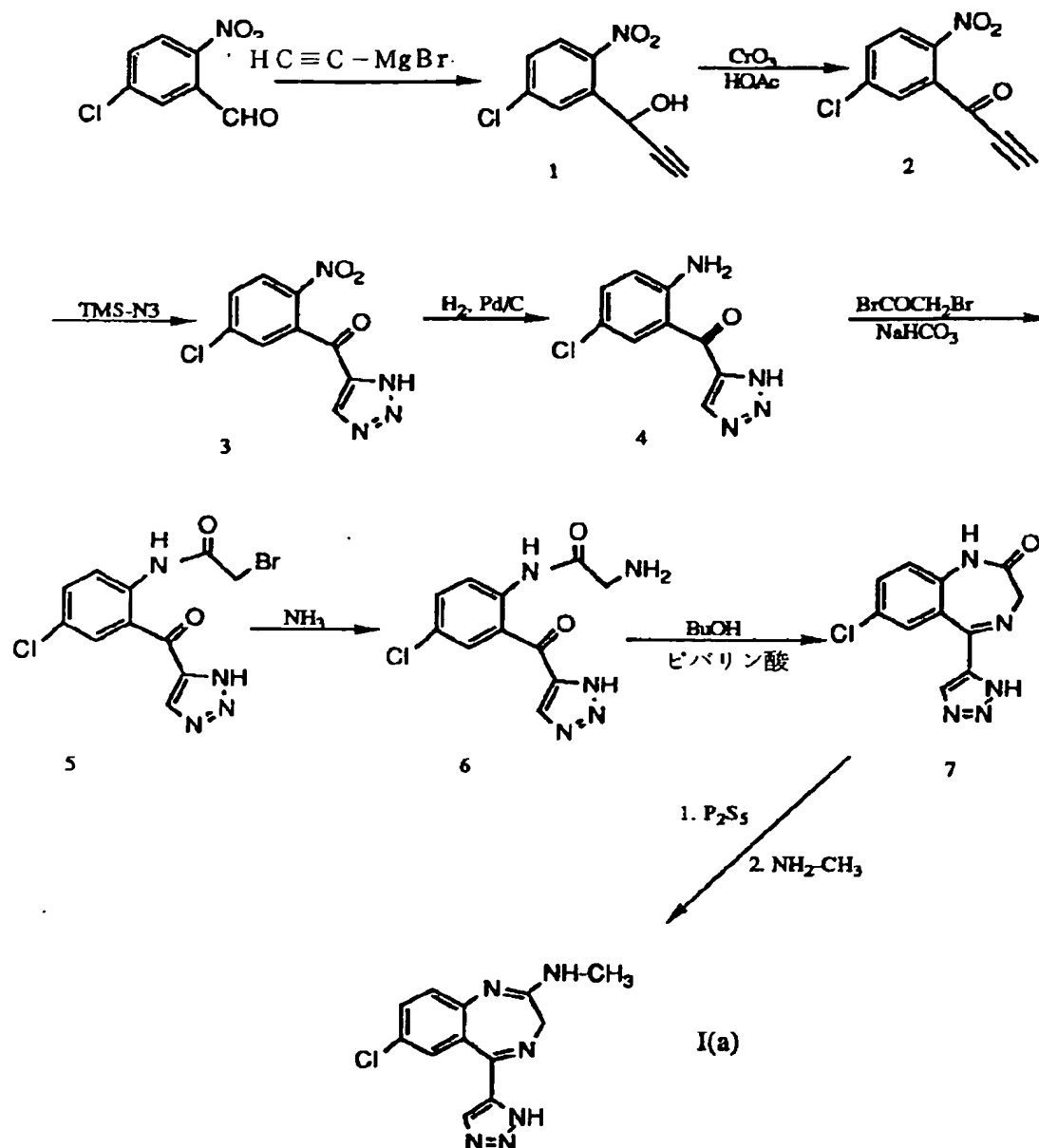
[0034] The sachet or tablet with which, as for the example of the constituent of this invention, each solution; capsule in an active ingredient (kind), for example, water, or brine, for example, an elasticity gelatine capsule, was decided beforehand and which contains the active ingredient like granulation, for example; it is the solution or suspension in the liquid emulsified liquid in an oil of the water in the underwater emulsified liquid of the oil in an aqueous liquid. A tablet can contain the support of compatibility on other pharmaceutical vehicles, coloring agents, and pharmaceutical-sciences targets at one or more sorts of lactoses, the microcrystalline cellulose, the colloidal silicon dioxide, cross cull MEOSU sodium, magnesium stearate, and a stearin acid list. Generally the lozenge which contains the active ingredient in the flavor agent, a sucrose and gum arabic or tragacanth and the pastille that contains the active ingredient in gelatin and a glycerol or a sucrose, and the quality of a deactivating group like gum arabic, and the opening cleaning agent which contains the active ingredient in the list in suitable liquid support are included by the formulation suitable for oral administration. The formulation for intrarectal administration can be formed in the shape of [with the suitable substrate containing cocoa butter or salicylate] a suppository. The formulation suitable for vagina administration can be formed a pessary, a tampon, a cream, gel, a paste, form, or in the shape of a spray formulation. The disinfectant suspension of the aqueous which may contain suspension and a thick agent in the isosmotic disinfectant injection solution of the aqueous which may contain in the formulation suitable for parenteral administration the solute which it makes isosmotic use as the acceptance blood which means an anti-oxidant, a buffer, an anti-bacteria agent, and a formulation, and nonaqueous nature, and the list, and nonaqueous nature is included. A formulation can be formed in the hermetic container of a unit dose or two or more doses, for example, ampul, and a bottle, it can also store in the condition of having been freeze-dried, and they need only addition of the disinfectant liquid support like the water for [in front of use (for example, injection)]. An injection solution and suspension can be manufactured on that spot from the disinfectant powder, the above-mentioned granulation, and the above-mentioned tablet of a class.

[0035]

[Example]

Example 1 [0036]

[Formula 10]



[0037] a) Acetylene was bubbled in 75ml THF. Over the period of 1 hour, as the temperature of a reaction mixture did not exceed 40 degrees C into THF / acetylene mixture, it added EtMgBr (50ml) to it. Acetylene was continuously bubbled in mixture during this addition. Mixture was agitated as it was for 30 more minutes in the room temperature, and the acetylene style was stopped after that, and mixture was cooled at 0 degree C. **** addition was carried out, and then quenching Perilla frutescens (L.) Britton var. crispa (Thunb.) Decne. of the solution in [of 70ml] THF of a 5-chloro-2-nitro benzaldehyde (13.2g) was carried out to mixture with the saturation NH_4Cl solution, and it was extracted by EtOAc. After desiccation, filtration, and evaporation, the flash plate column chromatography (10%EtOAc / hexane) refined residue, and the 12.26g 5-chloro- α -ethynyl-2-nitrobenzene methanol was given. IR (KBr) 3290, 2120, and 1525, 1338 cm^{-1} .

[0038] b) The solution in [of 60ml] a glacial acetic acid of a 5-chloro- α -ethynyl-2-nitrobenzene-methanol (1.54g) was heated at 40 degrees C, and then it processed by 1.44g CrO_3 . After churning, the solution was cooled to the room temperature and then it extracted by CH_2Cl_2 . It extracts in H_2O and saturation NaHCO_3 , and next it dries, and the organic fraction was filtered and was evaporated. By the column chromatography using a gradient elution system (9%EtOAc / hexane, 17%EtOAc / hexane), 0.94g 1-(5-chloro-2-nitrophenyl)-2-PUROPINO-1-N was obtained. MS calculated value 208.9880; actual measurement 208.9872.

[0039] c) 1-(5-chloro-2-nitrophenyl)-2-PUROPINO-1-N (0.03g) was mixed with an azide-trimethyl silane (0.02ml) and CH_3CN (5ml), and mixture was heated at 100 degrees C over 3 hours by argon flowing down.

Next, the column chromatography which uses a gradient elution system (5%EtOAc / hexane, 20%EtOAc / hexane, 50%EtOAc / hexane) next refines by evaporating a solution, and it is 0.03g (5-chloro-2-nitrophenyl). -(1H- 1, 2, 3-TORIAZORI-5-RU)- Meta-non was given. MS252 (M+).

[0040] d), (5-chloro-2-nitrophenyl) -(1H- 1, 2, 3-TORIAZORI-5-RU)- The mixture of Pd (50mg) was hydrogenated over 16 hours under 40psi hydrogen meta-non (2.53g), EtOH (100ml), and C top 10%. A solution is filtered next, and was evaporated and it slurred with CH₂Cl₂. The produced solid-states are collected and it is 1.64g (2-amino-5-chlorophenyl). -(1H- 1, 2, 3-TORIAZORI-5-RU)- Meta-non was given. The column chromatography using a gradient elution system (9%EtOAc / hexane, 20%EtOAc / hexane, 33%EtOAc / hexane) refined the mother liquor, and 0.48g another product and the 148 to 150 degree C melting point were given.

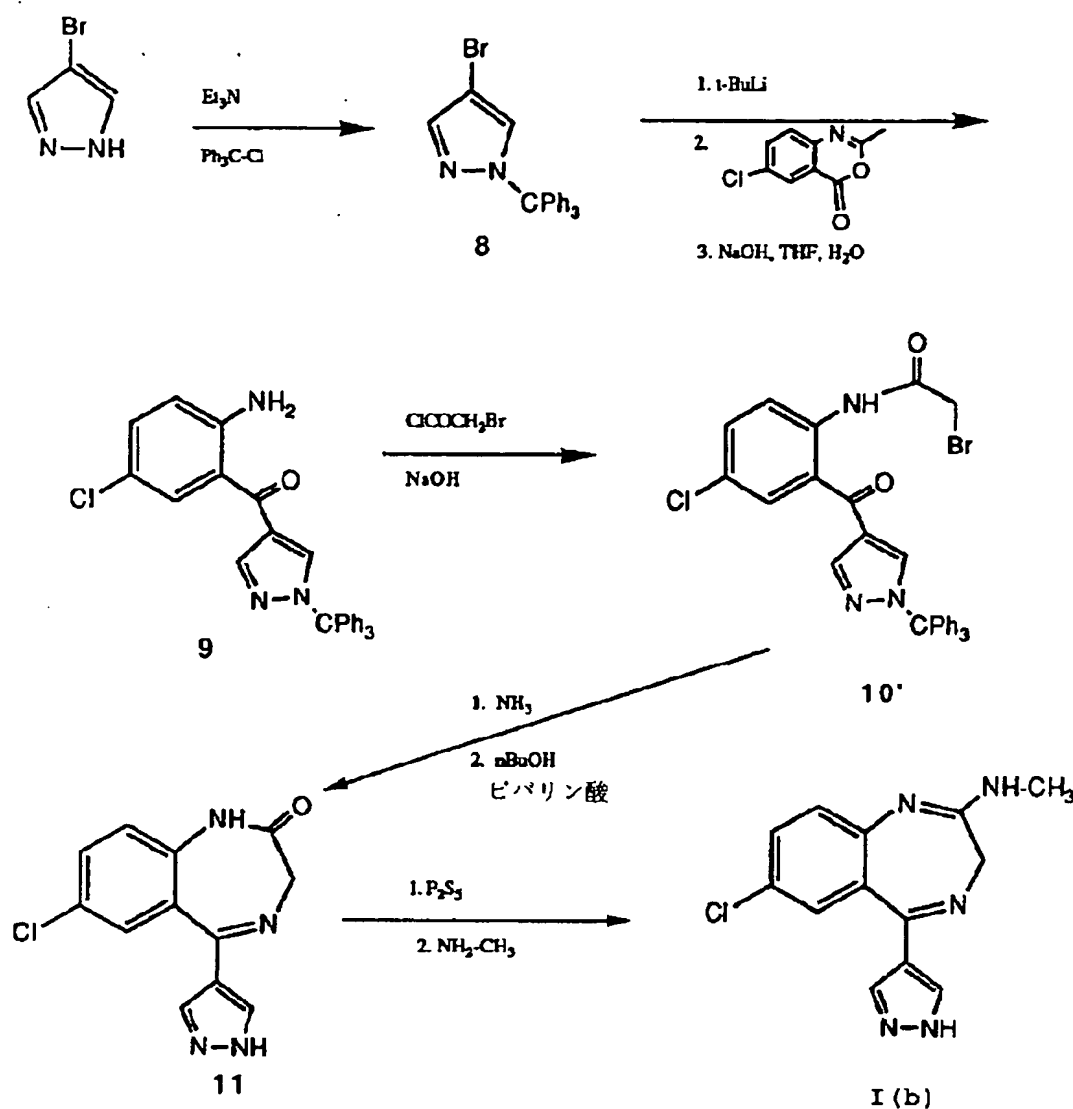
[0041] e) Next, 1.0g (2-amino-5-chlorophenyl) -(1H- 1, 2, 3-TORIAZORI-5-RU)- 50ml iced water and a 2.0g sodium hydrogencarbonate were added to 150ml CH₂Cl₂ of meta-non, and the solution in [of 60ml] THF. the two phase mixture agitated -- 0.98ml bromination -- BUROMO acetyl was added. The reaction mixture was agitated over 0.5 hours. The layer was separated and the aquosity part was extracted by CH₂Cl₂. After that, with brine, the organic extract was washed water and after that, and was dried and evaporated. The filtration using an ethyl-acetate-hexane refines by making residue into an eluent, and it is 2 [1.2g]. - A BUROMO-4'-chloro-2'-[(1H- 1, 2, 3-TORIAZORI-5-RU) carbonyl] acetanilide and melting point =173-175 degree C were given.

[0042] f) It is 2 [1.2g] to the 100ml liquid ammonia under dry ice bath by which condensation was carried out. - The solution in [of 25ml] THF of a BUROMO-4'-chloro-2'-[(1H- 1, 2, 3-TORIAZORI-5-RU) carbonyl] acetanilide was added. Overnight churning of the reaction mixture was carried out, and natural evaporation of the ammonia was carried out. Survival THF was evaporated and the mixed residue was agitated with 100ml 10% methanol-ethyl acetate and 20ml water. 10% methanol-ethyl acetate extracted the aquosity part. With brine, it washes, and it dried and the organic extract was evaporated. The heating reflux of the residue was carried out over 16 hours in 60ml n-butanol and a 100mg pivalic acid. The butanol was evaporated and pump desiccation of the residue was carried out under the high vacuum. Residue was made to fractional-crystallization-ize from 8% methanol-dichloromethane, and after recrystallizing [charcoal processing and] from a methanol, 705mg 7-chloro-5-(1H- 1, 2, 3-TORIAZORI-5-RU)-1, 3-dihydro-2H-1 and 4-benzo-JIAZEPINO-2-N, and the 246 to 249 degree C melting point were given.

[0043] g) The mixture of 7-chloro-5-(1H- 1, 2, 3-TORIAZORI-5-RU)-1, 3-dihydro-2H-1, 4-benzo-JIAZEPINO-2-N (200mg), P2S5 (222mg), and THF (25ml) was ultrasonicated over 2 hours in 20 to 40 degree C. The solvent was evaporated and churning addition of the residue was carried out into the mixture of EtOAc (200ml) and H₂O (100ml). Non-dissolved yellow solid-states were collected and it dried. This matter was dissolved into THF (15ml), and it added to the -70-degree C THF (20ml) solution which NH₂CH₃ has bubbled in inside next over 10 minutes. The solution was agitated in -70 degrees C, and then it warmed to the room temperature automatically. The precipitating solid-states were collected, and *Perilla frutescens* (L.) Britton var. *crispa* (Thunb.) Decne. was carried out together with H₂O, and it heated on the steam bath. After cooling, collected solid-states, and it was made to recrystallize from a methanol, and 89mg 7-chloro-N-methyl-5-(1H- 1, 2, 3-TORIAZORI-5-RU)-3H-1 and a 4-benzodiazepine-2-amine, and melting point =232-235 degree C were given.

[0044] Example 2 [0045]

[Formula 11]



[0046] a) The mixture of a 4-BUROMO (1H)-pyrazole (50.8g), 1300ml CH_2Cl_2 , a triphenylmethyl chloride (99.5g), and Et_3N (35.3g) was agitated in the room temperature for 24 hours. Next, in H_2O , it extracts, and it dries, and the solution was filtered and was evaporated. Residue was crystallized using the CH_2Cl_2 /hexane and a white crystal and the 190 to 192 degree C melting point were given. The second product was extracted and a total of a 117.3g 4-BUROMO-1-(triphenylmethyl)-1H-pyrazole was given.

[0047] b) a 4-BUROMO-1-(triphenylmethyl)-1H-pyrazole (48g) and Et_2O -- it agitated by argon flowing down, cooling the mixture of O (100ml) and THF (500ml) at -78 degrees C. $t\text{BuLi}$ (160ml) was added to mixture, and the produced red solution was added to the solution in THF (500ml) of 2-methyl-6-chloro-4H-3 cooled by -78 degrees C and 1-benzoxazin-4-one (21g). Mixture was warmed with overnight nature at the room temperature, and then quenching was carried out with the saturation NH_4Cl solution. A layer is separated, and after diluting with EtOAc , with the saturation NaCl solution, it dries, and it washes and it was evaporated [the organic layer was filtered and]. The obtained solid-state was made together with THF (400ml), MeOH (350ml), H_2O (250ml), and 10nNaOH(s) (300ml), and it agitated in reflux temperature for 3 hours. After cooling to a room temperature, an organic phase and the aqueous phase were separated. The aqueous phase is extracted by Et_2O , and it dries, and the organic fraction was filtered and was evaporated. Perilla frutescens (L.) Britton var. crispa (Thunb.) Decne. of the obtained form was carried out together with CH_2Cl_2 , and overnight churning was carried out. After filtration, filtrate was evaporated, it was oily and the 49g compound [9] was given.

[0048] c) In the room temperature, **** addition of the 10.5ml chlorination BUROMO acetyl was carried out at the mixture with which a compound [9], THF (450ml), CH_2Cl_2 (450ml), and 1N NaOH (1400ml) are agitated altogether. Two phase mixture was agitated for 20 minutes in the room temperature. After separation of a layer, the water layer was extracted by CH_2Cl_2 . Evaporation to dryness of the organic layer

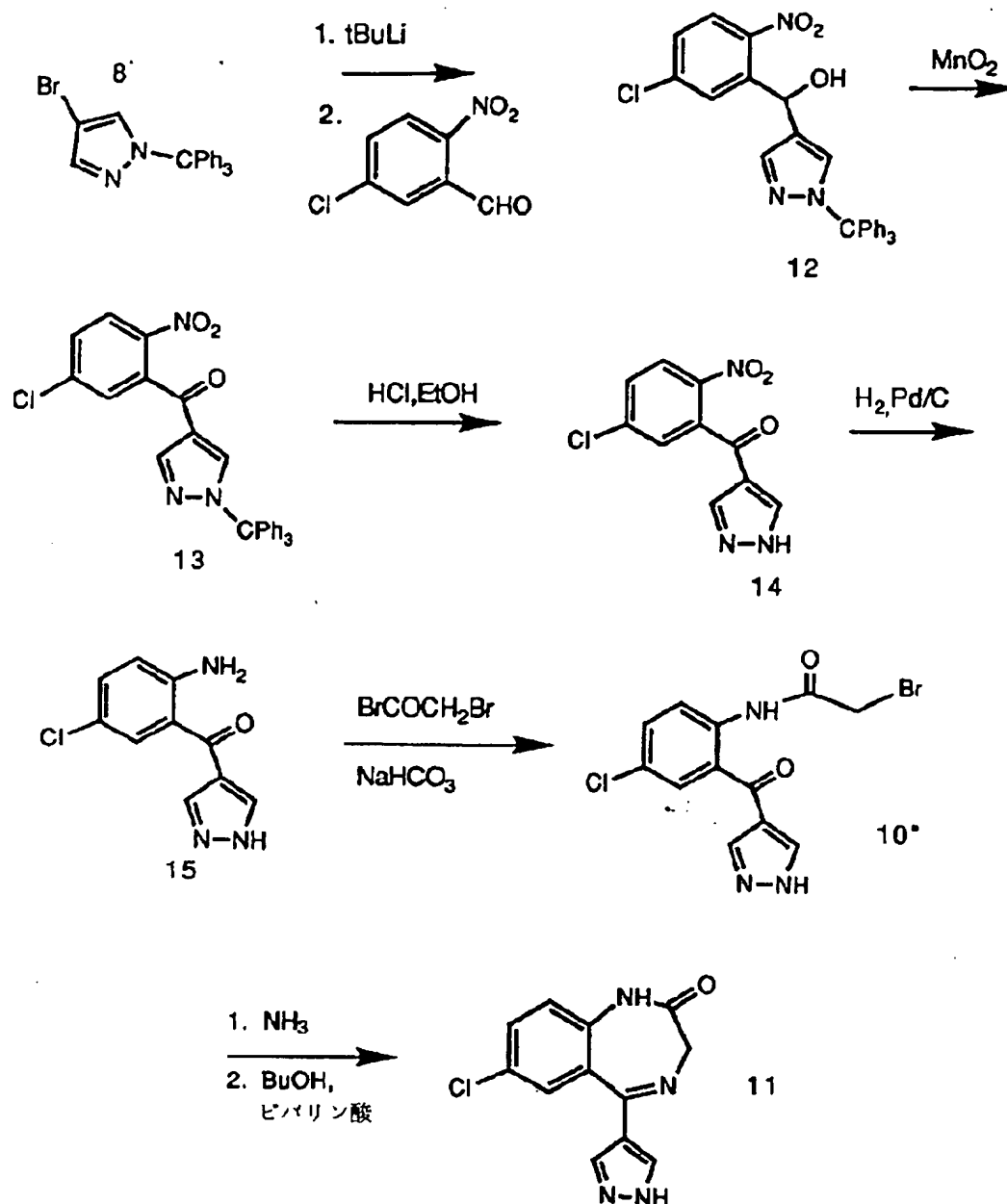
was dried and carried out. residue is crystalized from THF and a hexane -- making -- 2-23.5g BUROMO-4'-chloro-2'- [(a 1-(triphenylmethyl)-1H-PIRAZORI-4-RU) carbonyl] acetanilide and the 197 to 200 degree C melting point were given.) d) the 11. liquid ammonia under dry ice bath -- 2-BUROMO-4'-chloro-2'- [(it added to the solution in THF (200ml) of a 1-(triphenylmethyl)-1H-PIRAZORI-4-RU) carbonyl] acetanilide (23.5g.) Overnight churning of the reaction mixture was carried out, and ammonia was evaporated automatically. Distillation removal of the residual solvent was carried out. Residue was agitated with EtOAc and H2O. The product was washed with water, and it dried, and the 18.3g solid-state was given. The suspension of this matter in the 1-butanol (600ml) containing a 300mg pivalic acid was heated to reflux temperature over 8 hours. The additional part of a 300mg pivalic acid was added 3 hours and 5 hours after, respectively. Volatile matter was evaporated, and trituration of the residue was carried out, and the 6.5g product was given. This was dissolved into MeOH, and it processed, filtered and condensed by charcoal. The products which precipitated were collected and 5.25g 7-chloro -1, 3-dihydro-5-(1H-PIRAZORI-4-RU)-2H-1, 4-benzoJIAZEPINO-2-N, and the 289 to 291 " (decomposition) melting point were given.

[0049] e) The mixture of 7-chloro -1, 3-dihydro-5-(1H-PIRAZORI-4-RU)-2H-1, 4-benzoJIAZEPINO-2-N (295mg), P2S5 (327mg), and THF (25ml) was ultrasonicated over 2 hours in 20 to 40 degree C. The solvent was evaporated and residue was agitated in the mixture of EtOAc (200ml) and H2O (100ml). Non-dissolved solid-states were collected and it dried. This matter was dissolved into THF (15ml), and it added to the -70 degree C solution of THF (25ml) which NH2CH3 has bubbled next. The solution was agitated for 15 minutes in -70 degrees C, and then was warmed automatically. After evaporation of a solvent, *Perilla frutescens* (L.) Britton var. *crispa* (Thunb.) Decne. of the residue was carried out together with H2O, and it heated on the steam bath. The precipitating solid-states were collected and it was made to make dissolve, dry and evaporate in EtOAc. The recrystallization from MeOH-CH3CN refined residue and 7-chloro-N-methyl-5-(1H-PIRAZORI-4-RU)-3H-1, a 4-benzodiazepine-2-amine (38mg), and the 287 to 289 degree C melting point were given.

[0050] It was manufactured by carrying out the benzoJIAZEPINON intermediate product of the above-mentioned d chapter as following.

[0051]

[Formula 12]



[0052] a) The compound [8] (24g) was made together with THF (400ml) and Et₂O (100ml), and it cooled at -78 degrees C. The red solution which carried out **** addition at mixture, and produced tBuLi (80ml) was agitated in -78 degrees C for 2.5 hours. **** addition of the solution in THF (150ml) of a 5-chloro-2-nitro benzaldehyde (11.2g) was carried out at this solution, and the produced mixture was warmed with overnight nature at the room temperature. After carrying out quenching with a saturation NH₄Cl solution, mixture was diluted with EtOAc and the layer was separated. With the saturation NaCl solution, it washes, and it dries, and the organic fraction was filtered and was evaporated. With the flash plate column chromatography using the gradient elution system from 10%EtOAc / hexane to 75%EtOAc / hexane, the 20.6g alpha (5-chloro-2-nitrophenyl)-1-(triphenylmethyl)-1H-pyrazole-4-methanol was given by the shape of white form. MS495 (M+).

[0053] b) The product (27.1g) of a and the mixture of CHCl₃ (250ml) and MnO₂ (20g) were agitated in reflux temperature for 3 hours. MnO₂ (5g) of an additional sample was added, and mixture was agitated over 5 more hours. After cooling, mixture is filtered, and was evaporated and 26.9g [(5-chloro-2-nitrophenyl) 1-(triphenylmethyl)-1H-PIRAZORI-4-RU] meta-non and MS493 (M+) were given.

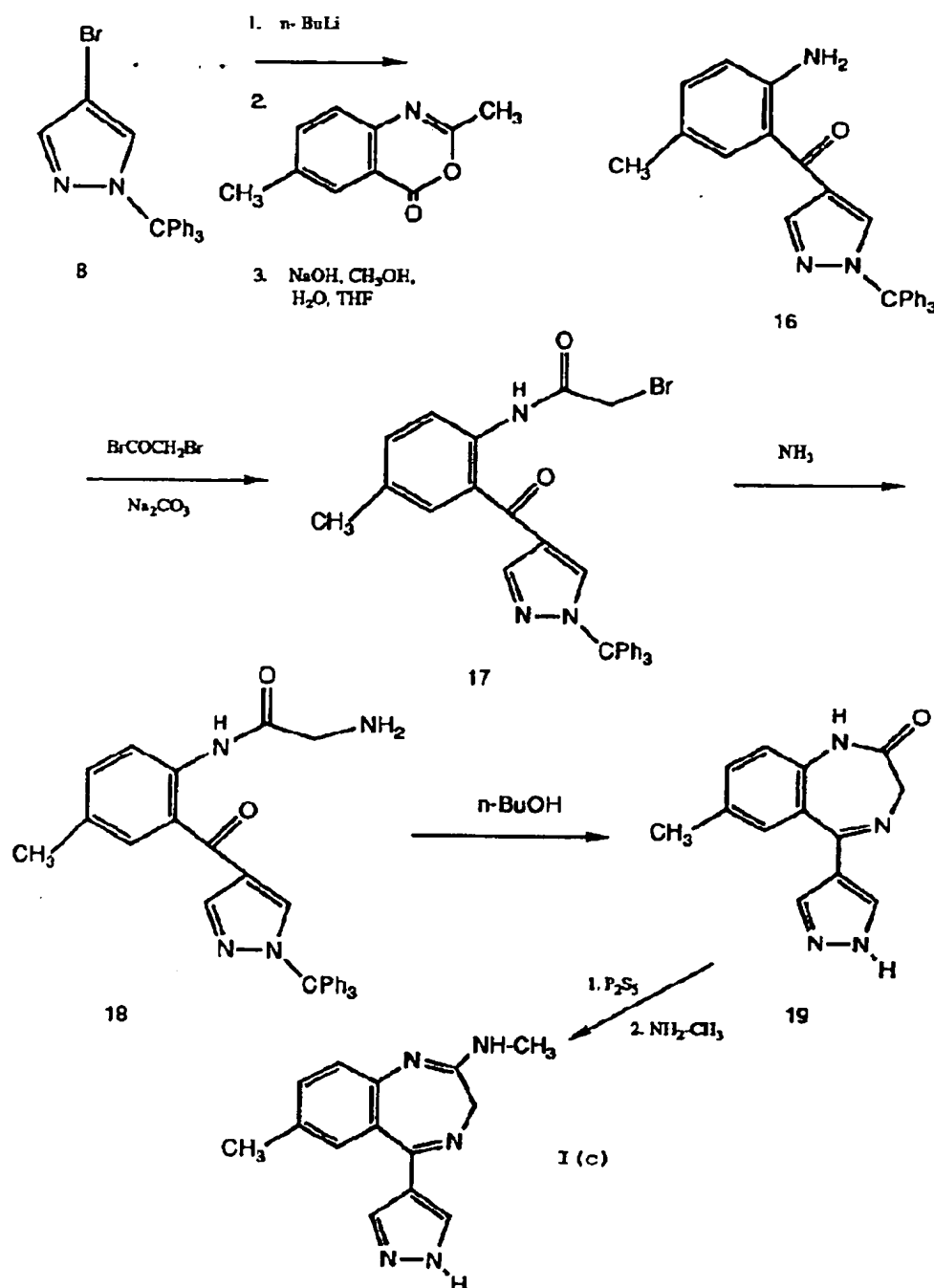
[0054] c) *Perilla frutescens* (L.) Britton var. *crispa* (Thunb.) Decne. of the mixture of the product (26.9g) of b, EtOH (400ml), and NH₄Cl (100ml) was carried out together, and it agitated over 3 hours in reflux temperature. The aqueous phase made evaporate EtOH and produced after the neutralization using 30% NaOH (50ml) in 0 degree was extracted by EtOAc. It dries, and the organic fraction was filtered and was

evaporated. The filtration which lets the silica gel [residue] using the gradient elution system from 30% EtOAc / hexane to 100%EtOAc / hexane pass refined, and meta-(1(5-chloro-2-nitrophenyl)H-PIRAZORI-4-RU) non was generated. This was made together with 10%Pd (100mg) on EtOH (250ml) and C, and it hydrogenated in 45psi(s). By the flash plate column chromatography, 10g (2-amino-5-chlorophenyl)-1H-PIRAZORI-4-RUMETANON and MS221(M+) ** were obtained.

[0055] d) NaHCO₃ (25g) and iced water mixture (300ml) were added to THF (399ml) of c (10.5g), and the solution in CH₂Cl₂ (300ml). The two phase agitated was processed by 37.2ml BrCOCH₂Br. The two phase was separated and the aqueous phase was extracted by CH₂Cl₂. It dries, and the organic fraction was filtered and was evaporated. the liquid NH₃ (200ml) which is made to dissolve residue into THF (100ml), and is cooled by -78 degrees C -- adding -- and a room temperature -- slight warmth ***** -- a night -- it remains as it is -- it agitated. Volatile matter was evaporated and residue was made to distribute between EtOAc and H₂O. After separation of a layer, the aquosity fraction was extracted by EtOAc. It dries, and the organic fraction was filtered and was evaporated. Residue was made together with 1-BuOH (100ml) and a pivalic acid (75mg), and mixture was heated to reflux temperature. Evaporation removed the solvent, and the flash plate column chromatography (6.5%MeOH/CH₂Cl₂) refined the product, and 5.5g benzoJIAZEPINON to wish was given.

[0056] Example 3 [0057]

[Formula 13]



[0058] a) It cooled under the argon ambient atmosphere, having made the BUROMO pyrazole (24.0g) suspend during Desiccation THF (600ml), and agitating in a dry ice-acetone bath. **** addition of the *n*-butyl lithium (2.5 in a hexane M) was carried out. After agitating for 2 hours, cooling in a dry ice-acetone bath, it is [about] about a THF solution. -It added to 50 degrees C at 2-methyl-6-methyl-4H-3 in THF (500ml) by which preliminary cooling is carried out, and 1-benzoKISAJINO-4-N (8.76g). Quenching of the reactant was carried out 15% after churning for 20 minutes by addition of the underwater (weight/capacity, 330ml) solution of an ammonium chloride, and it warmed to the room temperature automatically. The reaction mixture was diluted with EtOAc and the layer was separated. The organic layer was washed with the saturated water nature sodium chloride. The water layer was washed by EtOAc. The organic layer was mixed, and it dried, and filtered and condensed. It heated over 6 to 24 hours to reflux temperature, making suspend and agitating the produced solid-state in THF (300ml), a methanol (350ml), water (250ml), and the mixture of 10-N sodium hydroxide (270ml). The produced mixture was automatically cooled to the room temperature, and it was made to distribute between the ether and water. The organic layer was washed with the saturated water nature sodium chloride, and it mixed the degree, and it dried, and it was filtered and condensed. Residue was made suspend and filtered in CH_2Cl_2 . The filter cake was washed by CH_2Cl_2 .

Filtrate was condensed and it let it pass in silica gel, using EtOAc-CH₂Cl₂ mixture (1:9 capacity / capacity) as an eluent. The eluent was mixed, and was condensed, the produced residue was crystallized from the CH₂Cl₂-hexane, and 15.18g [(2-amino-5-methylphenyl) 1-(triphenylmethyl)-1H-PIRAZORI-4-RU] methanone was given. MS calculated-value: -- 443.1997; actual measurement: -- 443.1990.

[0059] b) The product (2.85g) of a was dissolved into THF (150ml) and the mixture of the ether (150ml), and it cooled in the iced water bath. The saturated water nature sodium carbonate (100ml) was added to the degree. bromination -- it added, agitating BUROMO acetyl (4x0.67ml). 4 hours after, the reaction mixture was diluted with water and it extracted by EtOAc. The generated precipitation was collected by filtration and it was made to dissolve into CH₂Cl₂. The EtOAc fraction was made together with CH₂Cl₂ solution, and it dried, and it filtered, and made evaporate and condensed. Residue was crystallized from the CH₂Cl₂-hexane and the 3.33g 2-BUROMO-N-[4-methyl-2-[[1-(triphenylmethyl)-1H-PIRAZORI-4-RU] carbonyl] phenyl] acetamide was generated. MS calculated-value: -- 563.1208; -- an actual measurement 563.1188.

[0060] c) The product (2.26g) of b was dissolved into desiccation CH₂Cl₂ (100ml), and it cooled in the dry ice-acetone bath. Condensation of the liquid ammonia (50ml) was carried out in the reaction mixture. The produced solution was agitated and it warmed with overnight nature at the room temperature. Water was added and extant precipitation was dissolved. The layer was separated after mixing. The aqueous saturation sodium hydrogencarbonate extracted the organic layer. The water layer was washed by CH₂Cl₂. CH₂Cl₂ two-layer was mixed, and it dried, and filtered and condensed. Residue was made to recrystallize from a CH₂Cl₂-hexane, and the 1.68g 2-amino-N-[4-methyl-2-[[1-(triphenylmethyl)-1H-PIRAZORI-4-RU]-carbonyl] phenyl] acetamide was generated. MS calculated-value: -- 501.2291; actual measurement: -- 501.2272.

[0061] d) Heating reflux was carried out over 64 hours, agitating the suspension in nBuOH (300ml) of the product (15.02g) of c. After cooling to a room temperature, concentration hardening by drying of the reactant was carried out. Heating reflux was made suspend in THF residue and carried out. The produced suspension was filtered. Filtrate was washed by THF. Filtrate was washed, and it heated to boiling temperature, and condensed. The produced mixture was automatically cooled to the room temperature, and it was left as it is for 3 hours. the produced product -- THF -- washing -- and -- drying -- 1 and 3-5.50g dihydro-7-methyl-5-(1H-PIRAZORI-4-RU)- 2H, 1, 4-benzoIAZEPINO-2-N, and the 282 to 289 degree C melting point were generated.

[0062] e) The thiophosphoric anhydride (0.5g) was added to the suspension in THF (50ml) of the product (0.24g) of d. Mixture was maintained in the ultrasonic bath for 1 hour, and then concentration hardening by drying was carried out. This residue was made to distribute between THF-EtOAc (1:2 capacity / capacity, 150ml) and half-saturation NaHCO₃ solutions. The saturation NaCl solution (100ml) washed the organic layer. THF-EtOAc mixture washed the water layer, the organic layer was condensed, and one night was maintained in the vacuum dryer. Residue was dissolved into THF and it cooled at -40 degrees C.

Monomethylamine was bubbled over 10 minutes in the THF solution. The yield by weight was 6g. Mixture was automatically warmed to the room temperature, and it agitated for 2 hours. After concentration, residue was dissolved into the mixture of THF-EtOAc (1:2 capacity / capacity, 100ml), and saturation NaHCO₃ solution (100ml) and the saturation NaCl solution (100ml) extracted. THF-EtOAc mixture washed the water layer, and it dried, and the organic layer was filtered and condensed. After recrystallizing from a CH₃ OH-CHCl₃-hexane, N, 7-dimethyl-5-(1H-PIRAZORI-4-RU)-3H-1, a 4-benzoIAZEPINON-2-amine (0.22g), and the 262 to 270 degree C melting point were given having applied residue to the chromatography which uses CH₃ OH-CHCl₃ (capacity / capacity 1:9) as an eluent on silica gel.

[0063] The following chemical constituent which contains the compound of **** this invention defined above as an active ingredient can be manufactured by the approach of being known in itself.

[0064]

a) Oral liquid formulation: Component mg / formulation active ingredient 20.0mg methylparaben 20.0mg sucrose Enough An amount flavor agent Enough Amount citrate buffer solution Enough Amount purified water It is an amount b tablet formulation enough for making it 5.0ml. : Component mg / tablet active ingredient 20mg starch 40mg Avicel 80mg lactose 274mg magnesium stearate 2mg 416mgc elasticity gelatine capsule formulation : Component mg / capsule active ingredient Fatty acids formed into 20mg ethoxyl 500mgPEG4000 100mg vegetable oil It is an amount enough for making it 1.0ml.

[Translation done.]

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-056825
 (43)Date of publication of application : 01.03.1994

(51)Int.Cl.

C07D403/04
 C07D403/04
 C07D403/04
 A61K 31/55
 C07D403/14

(21)Application number : 05-167332
 (22)Date of filing : 15.06.1993

(71)Applicant : F HOFFMANN LA ROCHE AG
 (72)Inventor : HSU MING-CHU
 HURYN DONNA MARY
 TAM STEVE YIK-KAI

(30)Priority

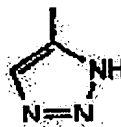
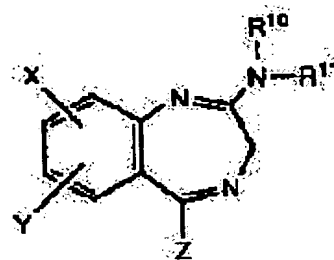
Priority number : 92 899190 Priority date : 16.06.1992 Priority country : US

(54) BENZODIAZEPINES

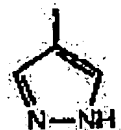
(57)Abstract:

PURPOSE: To provide benzodiazepines useful as a therapeutic active agent, especially as an antiviral agent for the treatment, therapy and prevention of AIDS and AIDS-related diseases.

CONSTITUTION: These benzodiazepines are compds. (e.g. 7-chloro-N-methyl-5-(1 H-1,2,3-triazol-5-yl)-3H-1,4-benzodiazepin-2-amine) expressed by formula I, their pharmaceutically acceptable acid-added salts, carbamates, ureas and amides. In the formula I, X, Y are H, halogen or lower alkyl; R₁₀, R₁₁ are both H or one of them is H and the other is methyl, or they are bonded to form (CH₂)_n (n is 4 or 5); Z is expressed by formulae II to IV (one or more C atoms in the ring Z may be substituted with F, Cl or lower alkyl). The compd. is obtd. by successively reacting a compd. expressed by formula V with P2S5 and with an amine expressed by NH(R₁₀, R₁₁).



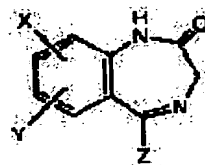
II



III



IV



V

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-56825

(43)公開日 平成6年(1994)3月1日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 403/04	2 0 7	8829-4C		
	2 3 1	8829-4C		
	2 4 3	8829-4C		
A 6 1 K 31/55	ADY	9360-4C		
C 0 7 D 403/14		8829-4C		

審査請求 有 請求項の数8(全 15 頁)

(21)出願番号 特願平5-167332

(22)出願日 平成5年(1993)6月15日

(31)優先権主張番号 899190

(32)優先日 1992年6月16日

(33)優先権主張国 米国(US)

(71)出願人 591003013

エフ・ホフマンーラ ロシュ アーゲー
F. HOFFMANN-LA ROCHE
E AKTIENGESSELLSCHAFT
スイス・シーエイチー4002バーゼル・グレンツアーヘルストラッセ124

(72)発明者 ミングーチュ・スー

アメリカ合衆国ニューヨーク州10028ニュー
ヨーク・アパートメント15ジー・イース
トエイティシックスストリート445

(74)代理人 弁理士 小田島 平吉

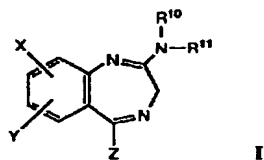
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ベンゾジアセピン類

(57)【要約】

【構成】 式

【化1】

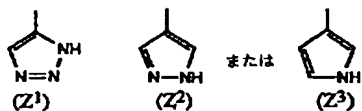


よりなる群から選択される環であり、ここで該環Z中の1個またはそれ以上の炭素原子はF、Clまたは低級アルキルにより置換されていてもよい)のベンゾジアセピン類、並びにそれらの薬学的に許容しうる酸付加塩類、カルバメート類、ウレア類およびアミド類。

【効果】 上記化合物は治療的活性剤として、特にエイズおよびエイズ関連疾病の処置、治療または予防用の抗ウィルス剤として有用である。

【式中、XおよびYは互いに独立して、H、ハロゲンおよび低級アルキルから選択され、R¹⁰およびR¹¹は両者ともHであるか、またはR¹⁰およびR¹¹の一方はHでありそして他方はメチルであるか、またはR¹⁰およびR¹¹は一緒になって-(CH₂)_n-であり、ここでn=4または5であり、Zは

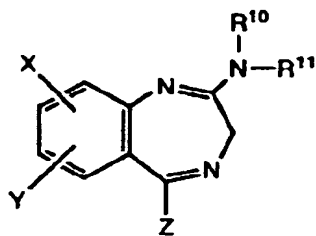
【化2】



1
【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】



I

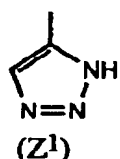
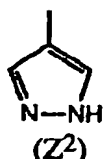
【式中、

XおよびYは互いに独立して、H、ハロゲンおよび低級アルキルから選択され、

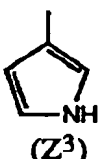
R¹⁰およびR¹¹は両者ともHであるか、またはR¹⁰およびR¹¹の一方はHでありそして他方はメチルであるか、またはR¹⁰およびR¹¹は一緒になって-(CH₂)_n-であり、ここでn=4または5であり、

Zは

【化2】

(Z¹)(Z²)

または

(Z³)

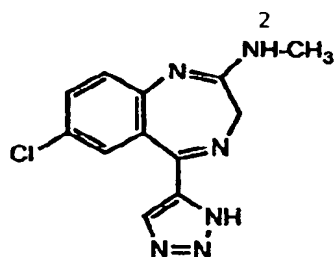
よりなる群から選択される環であり、ここで該環Z中の1個またはそれ以上の炭素原子はF、Clまたは低級アルキルにより置換されていてもよい]の化合物並びにそれらの薬学的に許容しうる酸付加塩類、カルバメート類、ウレア類およびアミド類。

【請求項2】 YがHであり、そしてXがハロゲンおよび低級アルキルよりなる群から選択され、特にXが7-位置にある請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 R¹⁰がメチルであり、R¹¹が水素であり、そしてXが特に7-位置にある塩素およびメチルよりなる群から選択される請求項2に記載の化合物。

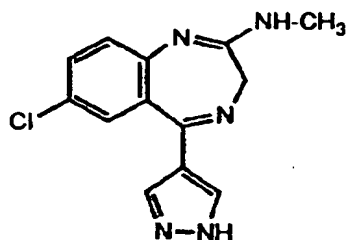
【請求項4】 式I(a)、I(b)またはI(c):

【化3】



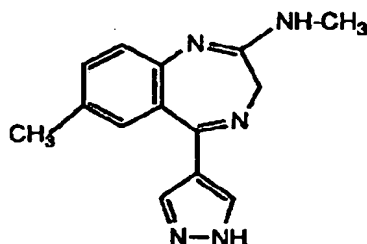
I(a)

10



I(b)

20



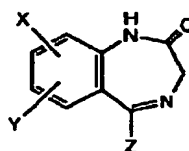
I(c)

の1種を有する請求項3に記載の化合物。

【請求項5】 治療的に活性な薬剤として、特にエイズおよびエイズ関連疾病の処置、治療または予防のための抗ウィルス剤として使用するための、請求項1-4のいずれかに記載の化合物。

30 【請求項6】 式

【化4】



II

の化合物をP₂S₅およびアミンHN(R¹⁰, R¹¹)と順次反応させるか、または式IIの化合物を反応-不活性溶媒中でルイス酸の存在下にアミンHN(R¹⁰, R¹¹)と反応させ、そして式Iの化合物のアミドを希望する場合には、式Iの化合物を有機酸で中和し、そしてカルバメートまたはウレアを希望する場合には、式Iの化合物をホスゲンとそれぞれ脂肪族もしくは芳香族アルコールまたは脂肪族もしくは芳香族アミンとの間の化学量論的反応の生成物と反応させることを特徴とする、請求項1に記載の化合物の製造方法。

【請求項7】 活性な薬学的成分としての請求項1に記載の化合物並びに場合により第二の抗ウィルス剤、特に逆トランスクリプターゼ阻害剤、例えばddC、AZ

50 T、HIV-プロテアーゼ阻害剤、α-、β-および/

またはγ-インターフェロン、インターロイキン-2および/またはGM-CSF、を含有する、特に、ウィルス性感染症、殊にレトロウィルス感染症、例えばHIV1および/またはHIV2感染症、の処置または予防のための、或いは該感染症に対して細胞を保護するための、或いはレトロウィルスに感染している患者におけるレトロウィルス疾病の細胞変性的破壊効果を緩和するための、薬品。

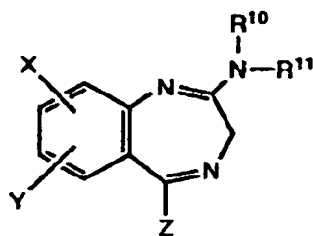
【請求項8】 特に、ウィルス性感染症、殊にレトロウィルス感染症、例えばHIV1および/またはHIV2感染症、の処置または予防のための、或いは該感染症に対して細胞を保護するための、或いはレトロウィルスに感染している患者におけるレトロウィルス疾病の細胞変性的破壊効果を緩和するための薬品の製造のための、請求項1に記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】本発明は、式

【0002】

【化5】

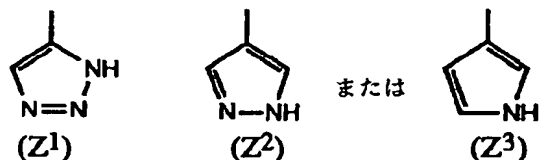


I

【0003】〔式中、XおよびYは互いに独立して、H、ハロゲンおよび低級アルキルから選択され、R¹⁰およびR¹¹は両者ともHであるか、またはR¹⁰およびR¹¹の一方はHでありそして他方はメチルであるか、またはR¹⁰およびR¹¹は一緒になって-(CH₂)_n-であり、ここでn=4または5であり、Zは

【0004】

【化6】



【0005】よりなる群から選択される環であり、ここで該環Z中の1個またはそれ以上の炭素原子はF、Clまたは低級アルキルにより置換されていてもよい〕の新規な化合物類、並びにそれらの薬学的に許容しうる酸付加塩類、カルバメート類、ウレア類およびアミド類に関する。

【0006】本発明の目的は、上記の化合物それ自体並びに特に、ウィルス性感染症、殊にレトロウィルス感

症、例えばHIV1および/またはHIV2感染症、の処置または予防のための、或いは該感染症に対して細胞を保護するための上記の化合物類；これらの化合物の製造方法並びに該化合物の1種および場合により第二の抗ウィルス剤、特に逆トランスクリプターゼ阻害剤、例えばddC、AZT、HIV-プロテアーゼ阻害剤、α-、β-および/またはγ-インターフェロン、インターロイキン-2および/またはGM-CSF、を含有する薬品、並びに特に、ウィルス性感染症、殊にレトロウィルス感染症、例えばHIV1および/またはHIV2感染症、の処置または予防のための、或いは該感染症に対して細胞を保護するための薬品の製造のためのこれらの化合物の使用である。

【0007】式Iの化合物の全ての互変異性体および立体異性体形が本発明の範囲に包括される。

【0008】薬学的に許容可能な酸付加塩類は、薬学的に許容しうる鉱酸類、例えば塩酸および硫酸、の塩類であることができる。薬学的に許容しうるアミド類は、本発明の化合物類を例えば乳酸、酢酸、リンゴ酸またはp-トルエンスルホン酸の如き有機酸類で中和することにより製造することができる。薬学的に許容しうるカルバメート類は、式Iの化合物類をホスゲンと脂肪族もしくは芳香族アルコールとの間の化学量論的反応の生成物と反応させることにより製造することができる。薬学的に許容しうるウレア類は、式Iの化合物類をホスゲンと脂肪族もしくは芳香族アミンとの間の化学量論的反応の生成物と反応させることにより製造することができる。式Iの化合物類のカルバメート類、ウレア類およびアミン類はプロドラッグ(pro-drugs)として有用である。

【0009】この明細書において使用する「低級アルキル」とは、炭素数が1~7の、好適には1~4の、直鎖状もしくは分枝鎖状の炭素鎖から誘導される基、例えばメチル、エチル、プロピルおよびイソプロピル、を称している。「アシル」は有機酸からヒドロキシ基の除去により誘導される有機基を意味する。好適な有機酸には、脂肪族および芳香族の酸、例えば酢酸、スルホン酢酸および安息香酸、が含まれる。

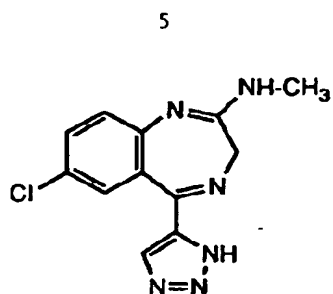
【0010】好適な化合物は、YがHでありそしてXが特に7-位置にあるハロゲンおよび低級アルキルである式Iを有する。

【0011】特に好適な式Iの化合物は、R¹⁰がメチルであり、R¹¹が水素であり、そしてXが特に7-位置にある塩素およびメチルからなる群から選択されているものである。

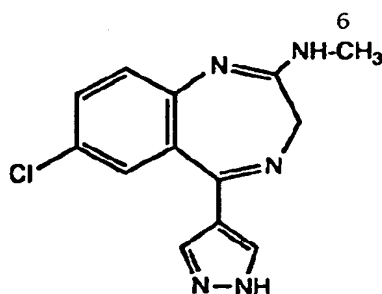
【0012】特別に好適な本発明の化合物類は式I(a)、I(b)またはI(c)：

【0013】

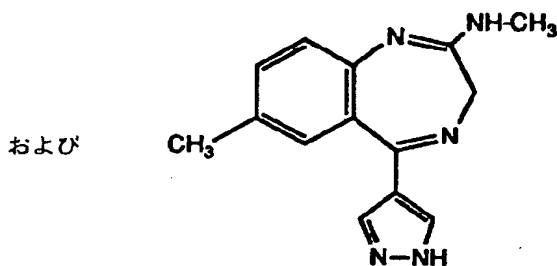
【化7】



I(a)



I(b)



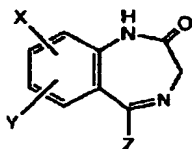
I(c)

【0014】を有する。

【0015】式Iの化合物は、当該技術分野で既知の種々の工程に従い式：

【0016】

【化8】



II

【0017】の3H-1,4-ベンゾジアゼピノ-2-(1H)-ーンを一般的手段により P_2S_5 および $HN(R^{10}, R^{11})$ と順次反応させることにより製造することができる。例えば、式IIの化合物を例えば米国特許番号3,644,335中に記されている如くして適当な反応-不活性溶媒中で適当なルイス酸の存在下で式 $HN(R^{10}, R^{11})$ のアミンと共に攪拌することができる。適当な反応-不活性溶媒類にはテトラヒドロフラン、トルエンおよびジオキサンが包含されるが、それらに限定されるものではない。適当なルイス酸類の例には四塩化チタン、塩化第二錫などが包含されるが、それらに限定されるものではない。

【0018】式IIの化合物は、例えば米国特許3405122、3398159、3407211および3400128中、ザ・ジャーナル・オブ・ザ・オーガニック・ケミストリイ(J. Org. Chem.), 41, 1976, 2720; 35, 1970, 2355および46, 1981, 839中、アクタ・ケミカ・スカンジナビカ(Acta Chem. Scan.), B 31, 1977, 701中、ザ・ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー(J. Heterocyclic Chem.), 12, 1975, 49および25, 1988, 1293中、シンセシス(Syntesis), 1988, 767中、Syn. Commun., 15, 198

5, 1271およびJ. A. C. S. 100, 1978, 4842中に記されている如き、並びに下記の実施例1-3中に詳細に記されている如き、それ自体は既知である方法で製造することができる。

【0019】従って、式IIの化合物は例えば実施例1中の式6のものの如き化合物を酸-触媒作用により環化することにより製造することができる。この環化は化合物6を例えばトルエンおよびTHFの如き溶媒中でまたはn-ブタノール中で還流温度までの温度に例えばピバル酸の如き酸と共に加熱することにより行うことができる。例えば式6のものの如きアミン類は式4、9または15のケトンから出発して例えば下記の式5、10、10'または17のものの如き対応する臭化物を介して製造することができる。

【0020】本発明の化合物は、特にエイズおよび関連疾病、例えばARC(エイズ関連合併症)、の進行に関係するウィルスであるHIVに対する、有用な抗ウィルス活性、特に抗-レトロウィルス活性、を有する。これらの化合物は例えばTAT(相互作用転写)活性の如き重要なHIVウィルス機能を抑制することによりHIV複製も抑制する。感染細胞によるTATの生産が感染患者中でのHIVの複製をかなり活性化させている。TAT活性を抑制することにより、本発明の化合物がHIVの複製を劇的に減少させ、そしてそれにより人間患者中でのHIVの破壊的効果が軽減される。

【0021】式Iの化合物を、(a)分泌されたアルカリ性ホスファターゼ(SeAP)遺伝子およびウィルス相互作用剤TAT遺伝子の両者の表示を、HIV相互作用剤TATの作用に起因するHIV促進剤LTRの調節下におき、(b)培養哺乳動物細胞を、上記(a)の遺伝子構造を含有しておりそして相互作用因子TATおよびSeAPの細胞生産を引き起こすプラスミドを用いてトランスフェクションし、(c)試験しようとする試

薬、ここでは式Ⅰの化合物、を加え、そしてSeAP酵素活性を測定することによりSeAP生産の抑制が抗-TAT抑制活性と関連しているようなSeAPの生産量を測定することを含んでいる、米国特許番号5070010中に記されている如き検定において抗-HIV-TAT活性に関して試験した。

【0022】この検定では、SeAPの抑制は抗-TAT活性と正の関連性がある。試薬がSeAPを抑制する活性が大きくなればなるほど、その抗-TAT活性は大きくなる。

【0023】特に、以下で報告されている結果に関してはHIV-TAT検定は下記の如くして行われた。

【0024】トランスフェクションから24時間後において、1、10および50μMの式Ⅰの試験化合物を、一つはHIV-LTRの調節下でSeAPをコードするレポーター遺伝子を含有しておりそして他のものはこれもHIV-LTRの調節下でHIV-TAT遺伝子を含有している2種のプラスミド類でトランスフェクションされているCOS細胞の培養媒体に加えた。媒体のアルカリ性ホスファターゼ活性を試験化合物の添加後48時間において基質としてp-ニトロフェニルホスフェートを用いる熱量計検定で評価した。抗-TAT活性は、HIV-LTRの調節下のSeAP遺伝子表示の%抑制対TATに応答しないRSV-LTR下のSeAP遺伝子の%抑制により測定される。

【0025】下表中の結果は、式Ⅰの化合物が非-特異的細胞毒性の影響いHIV-TAT-調整された遺伝子の特異的抑制剤であること示している。

【0026】TAT抑制剤としての式Ⅰの化合物の特異性は平行検定により示され、そこではSeAP遺伝子表*30

表

下記の実施例番号の生成物	抗-HIV-TAT活性
1	高い
2	高い/中程度
3	高い/中程度

本発明の化合物はTAT蛋白質を有効に抑制して感染ウイルスが宿主細胞中でそれら自身で複製できなくなるため、該化合物はエイズ治療において有効であろう。実際に、本発明の化合物はHIVの細胞変性効果から培養物中のCD4+リンパ細胞を保護することが見いだされている。さらに、TATと非常に関連のある蛋白質が例えばHTLV-1の如き他のレトロウイルス中で見られるため、本発明の化合物類は同様にこれらTAT-関連蛋白質の活性も抑制し、そしてその結果これらの他のレトロウイルス感染症の治療用にも有用であろう。本発明は、患者をレトロウイルス感染症の進行を抑制するのに十分な量の本発明の化合物またはその生物学的に活性な代謝物質で治療することを含んでいる人間患者中でのHIVなどのレトロウイルス疾病の破壊的效果を軽

*示はTATに応答しないラウス肉腫ウイルス(RSV)-LTRの調節下におかれている。この検定は従って式Ⅰの化合物が一般的な細胞毒性剤であるかまたはSeAPの活性を抑制するという可能性を排除している。

【0027】試験化合物の抗-HIV-TAT活性は、SeAP遺伝子表示がHIV-LTR促進剤の調節下にある細胞培養物の上澄み液媒体中のアルカリ性ホスファターゼの量を測定することにより、決定された。試験化合物の特異的な抑制活性は、式：

$$10 \quad [0028] \quad [化9] \quad 100 \left[(1 - A/B) - (1 - C/D) \right]$$

〔式中、AおよびBはそれぞれ試験化合物の存在下および不存在下でHIV-LTR/SeAPにより生産されるアルカリ性ホスファターゼ活性であり、そしてCおよびDはそれぞれ試験化合物の存在下および不存在下でRSV-LTR/SeAPにより生産されるアルカリ性ホスファターゼ活性である〕に従い計算される。試験した濃度は1-50μMの範囲である。示されている結果は少なくとも3回の試験の平均である。この表では、「高い」および「中程度」の表示は下記の如き活性を示している：高いは>60%の抑制であり、中程度は60-40%の抑制であり、低い40-20%の抑制である。SeAP特異的mRNAおよび蛋白質がすでに存在しておりそして蛋白質が非常に安定性である時には、細胞をプラスミドでトランスフェクションしてから24時間後に試験化合物を加えた。従って、100%抑制はこの検定工程では観察されないであろう。

【0029】

【表1】

減する方法も提供するものである。本発明は、エイズまたはARC患者および症候性または非症候性HIV感染症を有する患者を含むHIV感染患者の処置または治療を包括している。本発明の化合物は非経口的または経口的に1日当たり種々の間隔での1回以上の投与で、好適には経口的に1日に1回、投与することができる。肝臓または腎臓問題のある患者では、投与量および投与形はこれらの症状に適合するように調節すべきである。人間患者に関すると、例えば経口的に投与される本発明の化合物の抗ウイルス有効量は1日当たり約0.5-約40mg/kgの体重、好適には約1-15mg/kgの体重、特に約4-10mg/kgの体重、の範囲である。例えば経口的な単位投与量形の如き単位投与量形では、70kgの患者に関しては、これは1日当たり約35-

約2,800mg、好適には1日当たり約210-約350mg、の量となるであろう。

【0030】さらに、1種より多い活性な試薬の使用がより良好な治療組成物を与えそしてこれは特に異なる試薬が異なる機構により作用する時には特にそうであるため、本発明は本発明に従う化合物を1種以上の他の抗ウィルス剤、例えばddC、AZT、2',3'-ジデオキシイノシン（ddI）、テトラヒドロミダゾベンゾジアゼピン-オン（TIBO）誘導體類、HIV-プロテアーゼ阻害剤および三環式ジアゼピノン類、HIV-インテグラーゼおよびRNaseH阻害剤、並びに生物学的応答改変剤、例えばアルファー、ベータ-またはガンマ-インターフェロン、インターロイキン-2および顆粒球-大食細胞コロニー刺激因子（GM-CSF）などと両方一緒に含んでいる抗ウィルス組成物も包括している。

【0031】人間患者に関する、本発明の化合物類は例えばここに示されているものの如き一般的な投与形で投与することができる。いずれの化合物、組成物、またはそれらの薬学的に許容しうる酸付加塩類、カルバメート類、ウレア類またはアミド類も適している。

【0032】本発明の化合物はここで示されている投与量で、患者の症状の改良および/またはウィルス血症の軽減が得られるまで、投与される。該化合物は上記の如き他の抗ウィルス性および/または生物学的応答改変剤と共に投与することもできる。エイズまたはARC人間患者中で使用されているddCおよびAZTの投与量は発表されている。組み合わせ療法で与えられる時には、他の抗-HIV化合物を本発明の化合物と同時に与えることもでき、または投与を希望により交互にすることもできる。2種（以上）の薬品を組成物中で組み合わせすることもできる。それぞれの薬品の投与量は組み合わせ中ではそれらが単独試薬として使用される時より少なくすることができる。

【0033】本発明は、治療的有效量の本発明の化合物を薬学的に許容しうる担体中に含有している組成物にも関するものである。本発明の化合物を単独で溶液状で投与することもできる。しかしながら、活性成分を薬学的調合物中に投与することが好適である。本発明の概念では、調合物は組成物を意味する。これらの調合物は少なくとも1種の本発明の活性成分を1種以上の薬学的に許容しうる担体および賦形薬と一緒に含んでおり、そして任意に例えばHIV-RTまたはHIV-プロテアーゼ阻害剤の如き他の治療剤を含有することもできる。本発明の範囲内に含まれている「許容しうる」という語は、調合物の他の成分類と相容性であり且つ治療しようとする有機体または宿主細胞に対して損傷性でないと定義される。これらの担体には、経口的、直腸内、鼻内、局部

的、頬、舌下、腔または非経口的（皮下、筋肉内、静脈内、および皮膚内を含む）投与用に適していると当業者には知られているものが包含される。組成物は簡便には単位投与形にすることができそして薬品業界で既知の方法により製造することができる。そのような方法は担体中の活性成分の調合物を含んでおり、それは例えばddC、AZT、ddI、インターフェロン、IL-2またはHIV-プロテアーゼ阻害剤の如き他の医学的活性成分も含有することができる。

【0034】本発明の組成物の例は、活性成分（類）の例えば水もしくは食塩水中の溶液；カプセル、例えば軟質ゼラチンカプセル、それぞれがあらかじめ決められた例えば顆粒の如き活性成分を含有しているサシェもしくは錠剤；水性液体中のまたは油の水中乳化液中のまたは水の油中液体乳化液中の溶液もしくは懸濁液である。錠剤は1種以上のラクトース、微結晶性セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメオースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸並びに他の賦形薬、着色剤および薬学的に相容性の担体を含有することができる。経口的投与用に適している調合物には、香味剤中に活性成分を含んでいるロゼンジ、一般的にはスクロースおよびアラビアゴムまたはトラガカント、活性成分を例えばゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアラビアゴムの如き不活性基質中に含んでいる香錠、並びに活性成分を適当な液体担体中に含んでいる口洗浄剤が包含される。直腸内投与用の調合物は、ココアバターまたはサリチレートを含んでいる適当な基質との坐薬状に形成することができる。腔投与用に適している調合物は、ベッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー調合物状に形成することができる。非経口的投与用に適している調合物には、抗酸化剤、緩衝剤、抗バクテリア剤および調合物を意図する受容血液と等張性にさせる溶質を含んでいてもよい水性および非水性の等張性殺菌性注射溶液、並びに懸濁剤および濃厚剤を含んでいてもよい水性および非水性の殺菌性懸濁液が包含される。調合物を単位投与量または複数投与量の密封容器、例えばアンプルおよび瓶、に形成しそして凍結乾燥された状態で貯蔵することもでき、それらは使用直前の例えば注射用の水の如き殺菌性液体担体の添加だけを必要とする。上記の種類の殺菌性粉末、顆粒および錠剤からその場で注射溶液および懸濁液を製造することができる。

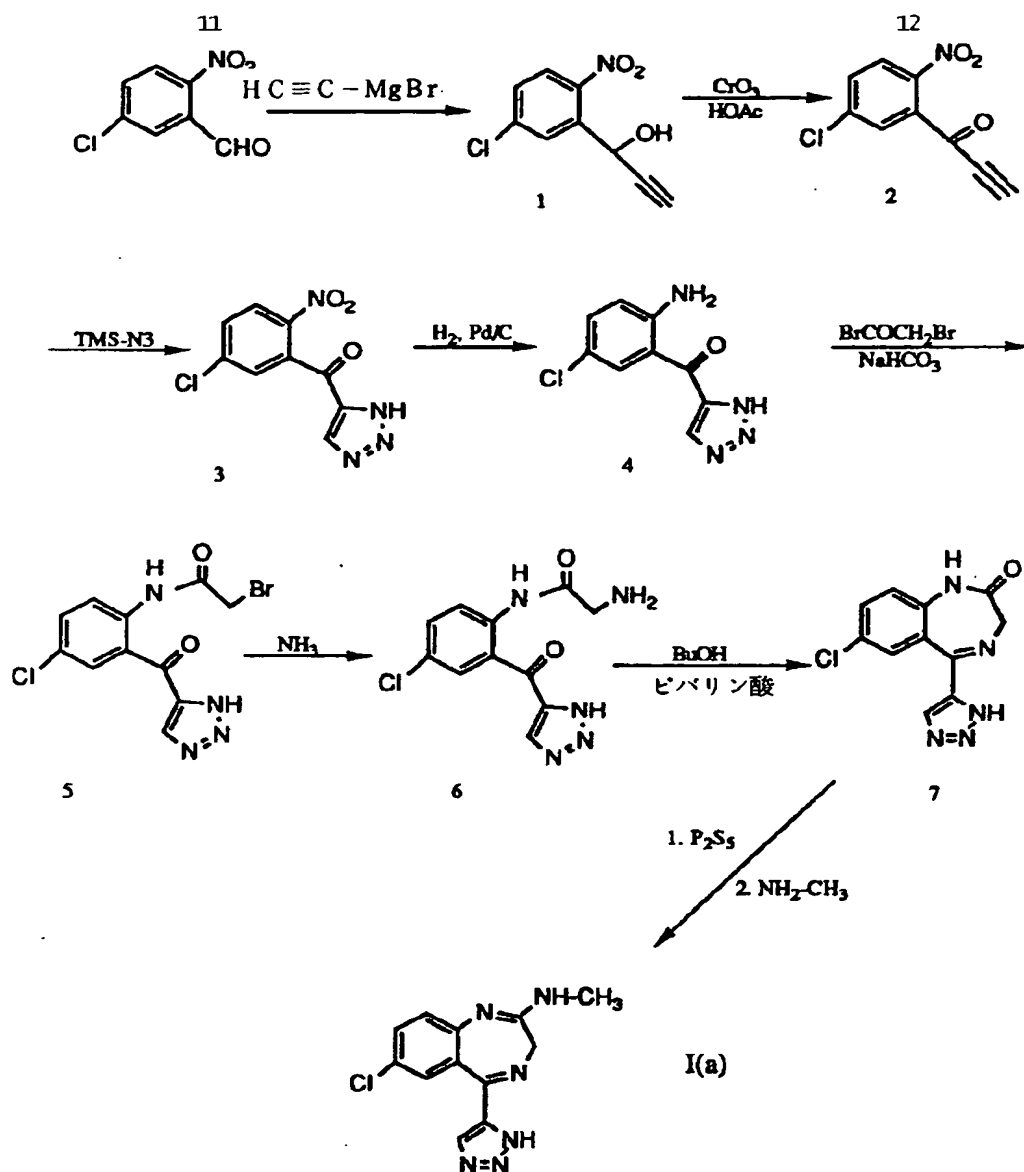
【0035】

【実施例】

実施例1

【0036】

【化10】



【0037】a) アセチレンを75mlのTHF中で泡立たせた。EtMgBr (50ml) をTHF/アセチレン混合物に1時間の期間にわたり反応混合物の温度が40℃を越えないようにして加えた。この添加中にアセチレンを連続的に混合物中に泡立たせた。混合物を室温においてさらに30分間そのまま攪拌し、その後にアセチレン流を停止し、そして混合物を0℃に冷却した。5-クロロ-2-ニトロベンズアルデヒド (13.2g) の70mlのTHF中溶液を混合物に滴々添加し、次に飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチングしそしてEtOAcで抽出した。乾燥、濾過および蒸発後に、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% EtOAc/ヘキサン) により精製して12.26gの5-クロロ-アルファ-エチニル-2-ニトロベンゼンメタノールを与えた。IR (KBr) 3290、2120、1525、1338 cm^{-1} 。

【0038】b) 5-クロロ-アルファ-エチニル-2-ニトロベンゼンメタノール (1.54g) の60mlの水酢酸中溶液を40℃に加熱し、そして次に1.44gの CrO_3 で処理した。攪拌後に、溶液を室温に冷却し、次に CH_2Cl_2 で抽出した。有機留分を H_2O および飽和 NaHCO_3 で抽出し、次に乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。勾配溶離システム (9% EtOAc/ヘキサン、17% EtOAc/ヘキサン) を用いるカラムクロマトグラフィーにより、0.94gの1-(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-2-プロピノ-1-ーンが得られた。MS計算値208.9880; 実測値208.9872。

【0039】c) 1-(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-2-プロピノ-1-ーン (0.03g) をアジートリメチルシラン (0.02ml) および CH_3CN (5ml) と混合し、そして混合物をアルゴン流下で3時間に

わたり100℃に加熱した。次に溶液を蒸発させ、そして次に勾配溶離システム(5%EtOAc/ヘキサン、20%EtOAc/ヘキサン、50%EtOAc/ヘキサン)を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して0.03gの(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-(1H-1,2,3-トリアゾリ-5-ル)-メタノンを与えた。MS252(M⁺)。

【0040】d) (5-クロロ-2-ニトロフェニル)-(1H-1,2,3-トリアゾリ-5-ル)-メタノン

(2.53g)、EtOH(100ml)およびC上10%Pd(50mg)の混合物を40psi水素下で16時間にわたり水素化した。溶液を次に濾過し、蒸発させ、そしてCH₂Cl₂と共にスラリー化した。生じた固体を集めて1.64gの(2-アミノ-5-クロロフェニル)-(1H-1,2,3-トリアゾリ-5-ル)-メタノンを与えた。母液を勾配溶離システム(9%EtOAc/ヘキサン、20%EtOAc/ヘキサン、33%EtOAc/ヘキサン)を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製して別の0.48gの生成物、融点148-150℃、を与えた。

【0041】e) 次に、1.0gの(2-アミノ-5-クロロフェニル)-(1H-1,2,3-トリアゾリ-5-ル)-メタノンの150mlのCH₂Cl₂および60mlのTHF中溶液に50mlの水および2.0gの炭酸水素ナトリウムを加えた。攪拌されている二相混合物に0.98mlの臭化プロモアセチルを加えた。反応混合物を0.5時間にわたり攪拌した。層を分離し、そして水性部分をCH₂Cl₂で抽出した。有機抽出物を水およびその後食塩水で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。残渣を溶離剤として酢酸エチル-ヘキサンを用いる濾過により精製して1.2gの2-ブロモ-4'-クロロ-2'-[(1H-1,2,3-トリアゾリ-5-ル)カルボニル]アセトアニリド、融点=173-175℃、を与えた。

【0042】f) ドライアイス浴中の100mlの冷縮された液体アンモニアに1.2gの2-ブロモ-4'-クロロ-2'-[(1H-1,2,3-トリアゾリ-5-

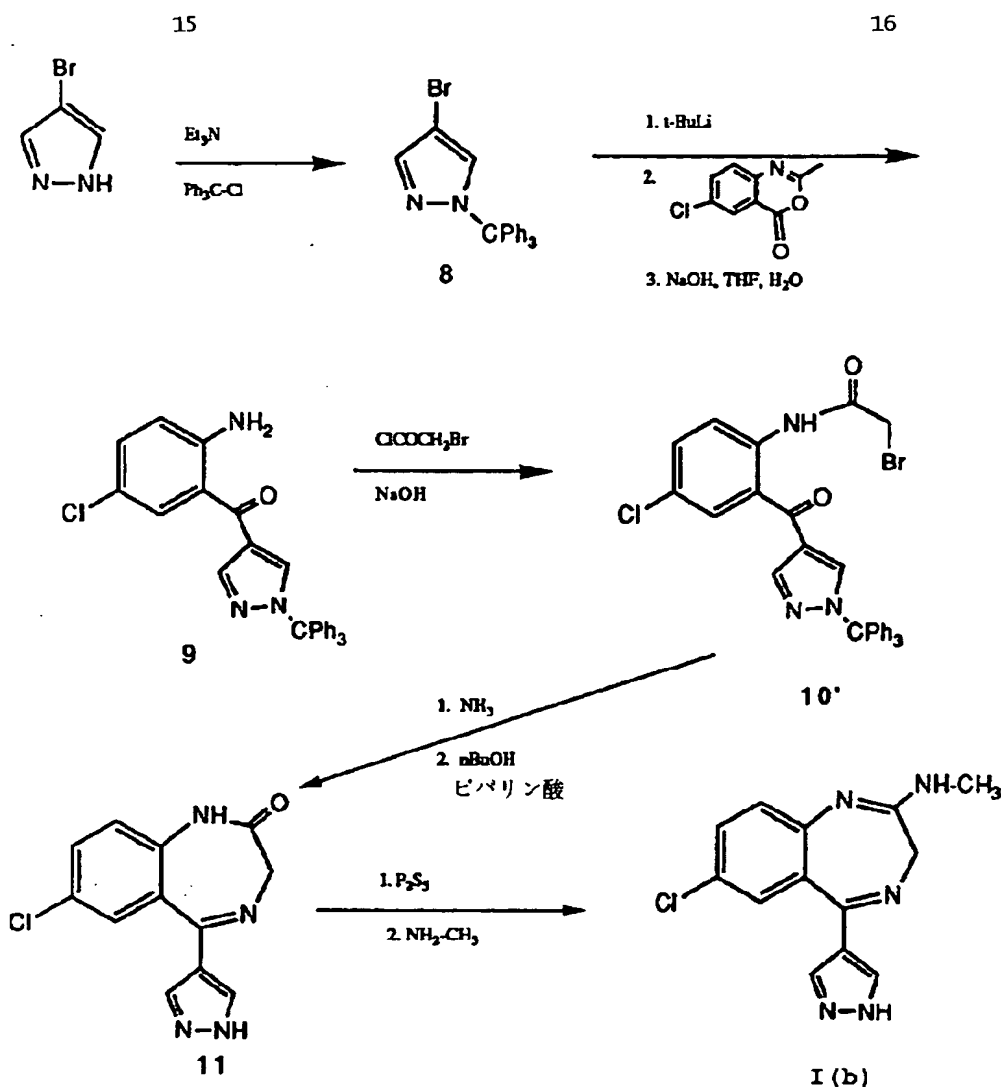
ル)カルボニル]アセトアニリドの25mlのTHF中溶液を加えた。反応混合物を一夜攪拌しそしてアンモニアを自然蒸発させた。残存THFを蒸発させ、そして一緒にした残渣を100mlの10%メタノール-酢酸エチルおよび20mlの水と共に攪拌した。水性部分を10%メタノール-酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を食塩水で洗浄し、乾燥し、そして蒸発させた。残渣を60mlのn-ブタノールおよび100mgのピバル酸中で16時間にわたり加熱還流した。ブタノールを蒸発させそして残渣を高真空下でポンプ乾燥した。残渣を8%メタノール-ジクロロメタンから分別結晶化させて、木炭処理およびメタノールからの再結晶化後に705mgの7-クロロ-5-(1H-1,2,3-トリアゾリ-5-ル)-1,3-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾジアゼピノ-2-ン、融点246-249℃、を与えた。

【0043】g) 7-クロロ-5-(1H-1,2,3-トリアゾリ-5-ル)-1,3-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾジアゼピノ-2-ン(200mg)、P₂S₅(222mg)およびTHF(25ml)の混合物を20-40℃において2時間にわたり超音波処理した。溶媒を蒸発させ、そして残渣をEtOAc(200ml)およびH₂O(100ml)の混合物中に攪拌添加した。未溶解の黄色固体を集め、そして乾燥した。この物質をTHF(15ml)中に溶解させ、次に中にNH₂CH₃が泡立たせてある-70℃のTHF(20ml)溶液に10分間にわたり加えた。溶液を-70℃において攪拌し、次に自然に室温に暖めた。沈殿した固体を集めそしてH₂Oと一緒にしそして水蒸気浴の上で加熱した。冷却後に、固体を集め、そしてメタノールから再結晶化させて、89mgの7-クロロ-N-メチル-5-(1H-1,2,3-トリアゾリ-5-ル)-3H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-アミン、融点=232-235℃、を与えた。

【0044】実施例2

【0045】

【化11】



【0046】a) 4-ブロモ(1H)-ピラゾール (50.8 g)、1300 ml の CH_2Cl_2 、塩化トリフェニルメチル (99.5 g) および Et_3N (35.3 g) の混合物を室温において24時間攪拌した。次に溶液を H_2O で抽出し、乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。残渣を CH_2Cl_2 /ヘキサンを用いて結晶化させて白色結晶、融点 $190-192^\circ\text{C}$ 、を与えた。第二生成物を採取して合計117.3 gの4-ブロモ-1-(トリフェニルメチル)-1H-ピラゾールを与えた。

【0047】b) 4-ブロモ-1-(トリフェニルメチル)-1H-ピラゾール (48 g)、 Et_2O (100 ml) および THF (500 ml) の混合物を -78°C に冷却しながらアルゴン流下で攪拌した。 $t\text{BuLi}$ (160 ml) を混合物に加え、そして生じた赤色溶液を -78°C に冷却されている2-メチル-6-クロロ-4H-3,1-ベンゾキサジノ-4-ン (21 g) の THF (500 ml) 中溶液に加えた。混合物を一夜自然に室温に暖め、そして次に飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチングした。 EtOAc で希釈した後、層を分離し、そし

て有機層を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。得られた固体を THF (400 ml)、 MeOH (350 ml)、 H_2O (250 ml) および 10N NaOH (300 ml) と一緒にし、そして還流温度において3時間攪拌した。室温に冷却した後、有機相および水相を分離した。水相を Et_2O で抽出し、そして有機留分を乾燥し、濾過しそして蒸発させた。得られたフォームを CH_2Cl_2 と一緒にしそして一夜攪拌した。濾過後に、濾液を蒸発させて49 gの化合物〔9〕を油状で与えた。

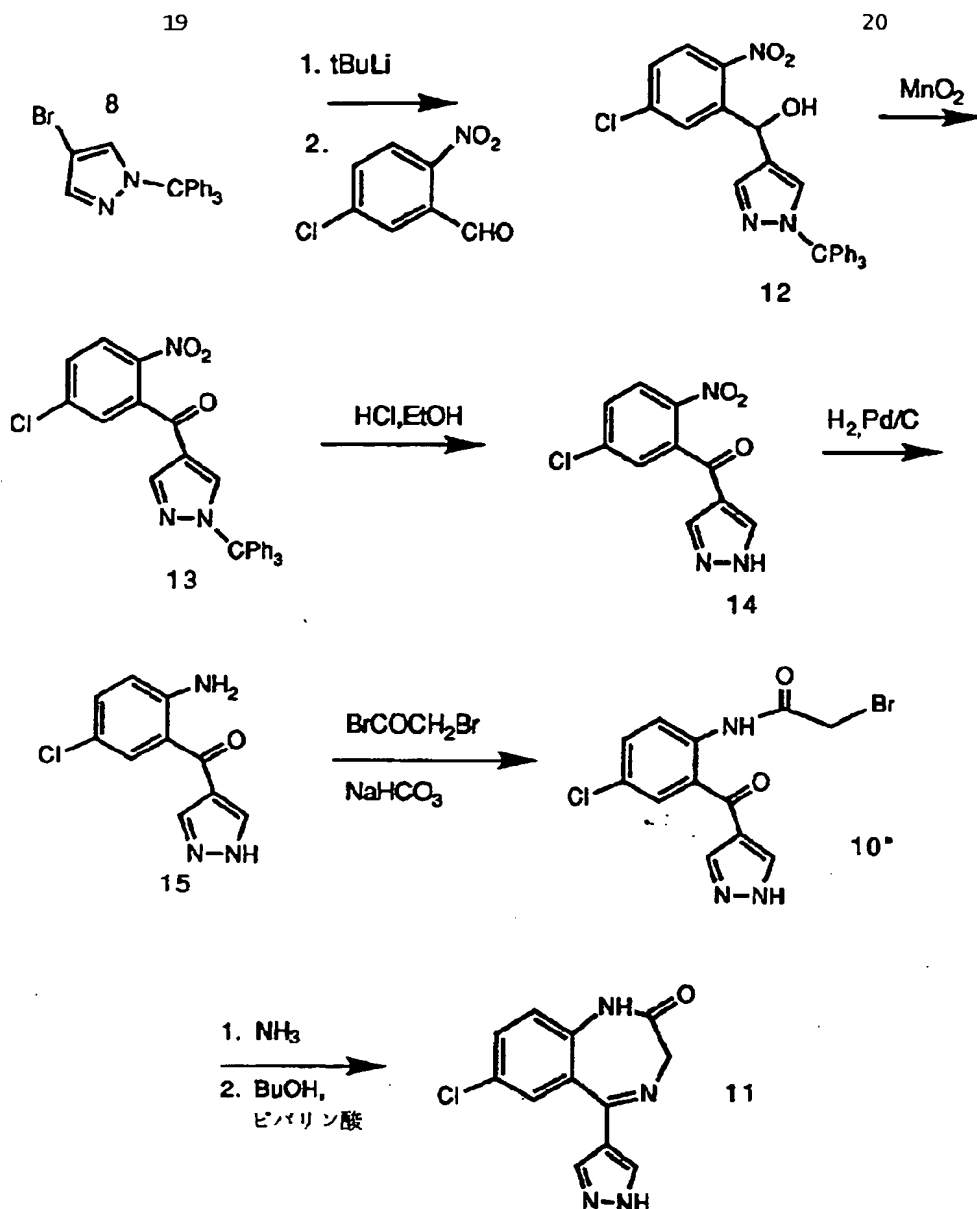
【0048】c) 化合物〔9〕、THF (450 ml)、 CH_2Cl_2 (450 ml) および 1N NaOH (1400 ml) の攪拌されている混合物に10.5 mlの塩化プロモアセチルを全て室温において滴々添加した。二相混合物を室温において20分間攪拌した。層の分離後に、水層を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を乾燥しそして蒸発乾固した。残渣を THF およびヘキサンから結晶化させて23.5 gの2-ブロモ-4'-クロロ-2'-[(1-(トリフェニルメチル)-1H-ピラゾ

17

リ-4-ール]カルボニル]アセトアニリド、融点197-200℃、を与えた。d)ドライアイス浴中の1リットルの液体アンモニアに2-ブロモ-4'-クロロ-2'-[(1-(トリフェニルメチル)-1H-ピラゾリ-4-ール]カルボニル]アセトアニリド(23.5g)のTHF(200ml)中溶液に加えた。反応混合物を一夜攪拌し、そしてアンモニアを自然に蒸発させた。残存溶媒を蒸留除去した。残渣をEtOAcおよびH₂Oと共に攪拌した。生成物を水で洗浄しそして乾燥して18.3gの固体を与えた。300mgのピバル酸を含有している1-ブタノール(600ml)中のこの物質の懸濁液を8時間にわたり還流温度に加熱した。それぞれ300mgのピバル酸の追加部分を3時間および5時間後に加えた。揮発分を蒸発させ、そして残渣を研和して、6.5gの生成物を与えた。これをMeOH中に溶解させ、木炭で処理し、濾過し、そして濃縮した。沈澱した生成物を集めて、5.25gの7-クロロ-1,3-ジヒドロ-5-(1H-ピラゾリ-4-ール)-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-ーン、融点289-291°(分解)、を与えた。
【0049】e) 7-クロロ-1,3-ジヒドロ-5-

18

(1H-ピラゾリ-4-ール)-2H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-ーン(295mg)、P₂S₅(327mg)およびTHF(25ml)の混合物を20-40℃において2時間にわたり超音波処理した。溶媒を蒸発させ、そして残渣をEtOAc(200ml)およびH₂O(100ml)の混合物中で攪拌した。未溶解固体を集めそして乾燥した。この物質をTHF(15ml)中に溶解させ、次にNH₂CH₃が泡立たせてあるTHF(25ml)の-70℃の溶液に加えた。溶液を-70℃において15分間攪拌し、次に自然に暖めた。溶媒の蒸発後に、残渣をH₂Oと一緒にしそして水蒸気浴の上で加熱した。沈澱した固体を集め、EtOAc中に溶解させ、乾燥し、そして蒸発させた。残渣をMeOH-CH₃CNからの再結晶化により精製して、7-クロロ-N-メチル-5-(1H-ピラゾリ-4-ール)-3H-1,4-ベンゾジアゼピン-2-アミン(38mg)、融点287-289℃、を与えた。
【0050】上記d)章のベンゾジアゼピノン中間生成物は下記の如くして製造された。
【0051】
【化12】



【0052】a) 化合物〔8〕(24 g)をTHF (400 ml)およびEt₂O (100 ml)と一緒にし、そして-78℃に冷却した。 $t\text{BuLi}$ (80 ml)を混合物に滴々添加し、そして生じた赤色溶液を-78℃において2.5時間撹拌した。5-クロロ-2-ニトロベンズアルデヒド(11.2 g)のTHF (150 ml)中溶液をこの溶液に滴々添加し、そして生じた混合物を一夜自然に室温に暖めた。飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチングした後に、混合物をEtOAcで希釈し、そして層を分離した。有機留分を飽和 NaCl 溶液で洗浄し、乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。10% EtOAc/ヘキサンから75% EtOAc/ヘキサンへの勾配分離システムを用いるフラッシュカラムクロマトグラフィーで、20.6 gのアルファ-(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-1-(トリフェニルメチル)-1H-ピラゾール-4-メタノールを白色フォーム状で与えた。

MS 495 (M^+)。

【0053】b) a)の生成物(27.1 g)、 CHCl_3 (250 ml)および MnO_2 (20 g)の混合物を還流温度において3時間撹拌した。追加試料の MnO_2 (5 g)を加え、そして混合物をさらに5時間にわたり撹拌した。冷却後に、混合物を濾過しそして蒸発させて、26.9 gの(5-クロロ-2-ニトロフェニル)-1-(トリフェニルメチル)-1H-ピラゾール-4-メタノール、MS 493 (M^+)、を与えた。

【0054】c) b)の生成物(26.9 g)、EtOH (400 ml)および NH_4Cl (100 ml)の混合物と一緒にしそして還流温度において3時間にわたり撹拌した。0°における30% NaOH (50 ml)を用いる中和後に、EtOHを蒸発させそして生じた水相をEtOAcで抽出した。有機留分を乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。残渣を30% EtOAc/ヘキサン

から100%EtOAc／ヘキサンへの勾配溶離システムを用いるシリカゲルを通す濾過により精製して、(5-クロロ-2-ニトロフェニル)(1H-ピラゾリ-4-ル)メタノンを生じた。これをEtOH(250ml)およびC上の10%Pd(100mg)と一緒にし、そして45psiにおいて水素化した。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより、10gの(2-アミノ-5-クロロフェニル)-1H-ピラゾリ-4-ルメタノン、MS221(M⁺)、が得られた。

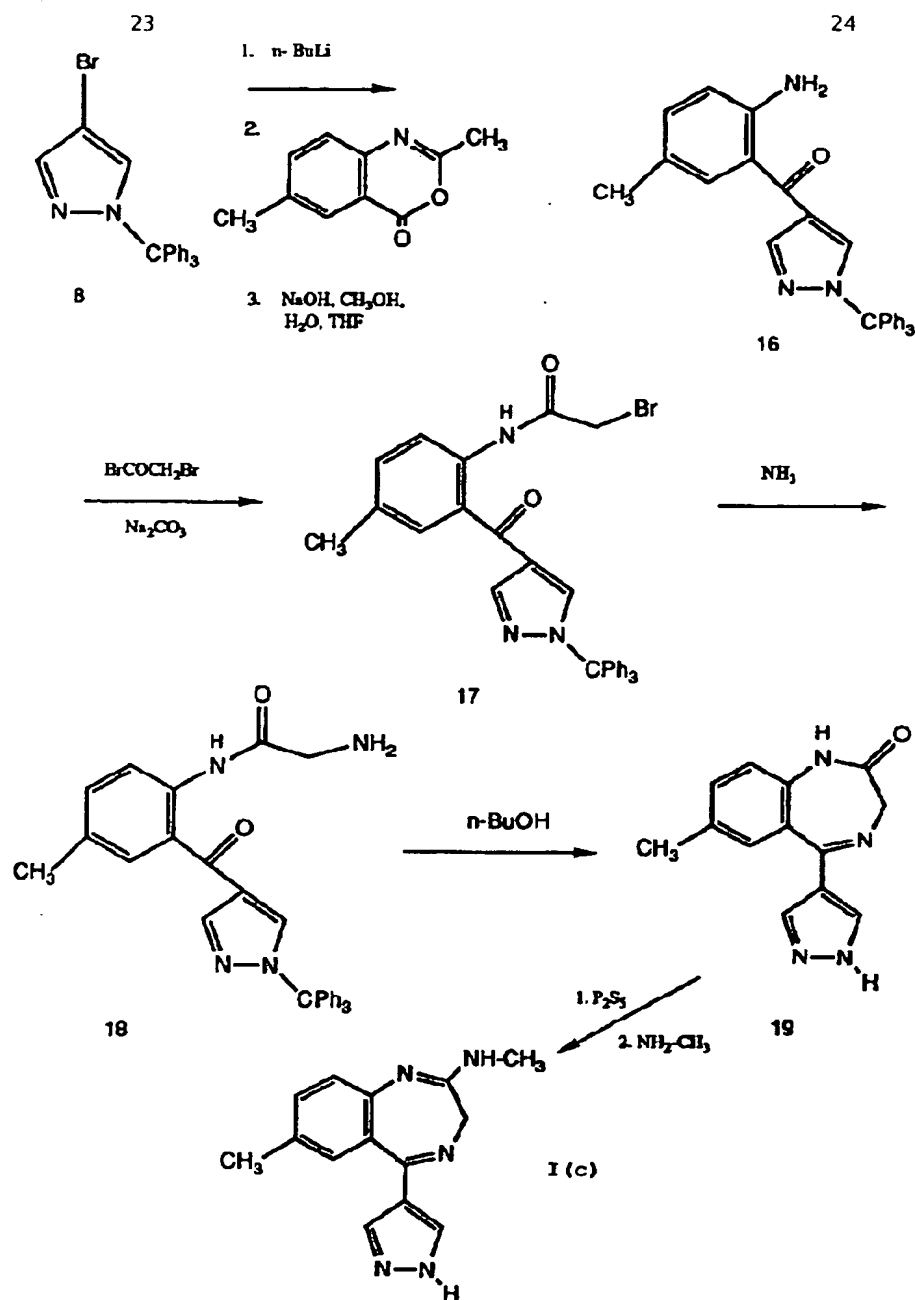
【0055】d) c) (10.5g)のTHF(399ml)およびCH₂Cl₂(300ml)中溶液にNaHCO₃(25g)および氷水混合物(300ml)を加えた。攪拌されている二相を37.2mlのBrCOCH₂Brで処理した。二相を分離し、そして水相をCH₂Cl₂で抽出した。有機留分を乾燥し、濾過し、そして

蒸発させた。残渣をTHF(100ml)中に溶解させ、そして-78℃に冷却されている液体NH₃(200ml)に加え、そして室温に暖めながら一夜そのまま攪拌した。揮発分を蒸発させ、そして残渣をEtOAcおよびH₂Oの間に分配させた。層の分離後に、水性留分をEtOAcで抽出した。有機留分を乾燥し、濾過し、そして蒸発させた。残渣を1-BuOH(100ml)およびピバル酸(75mg)と一緒にし、そして混合物を還流温度に加熱した。溶媒を蒸発により除去し、そして生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー(6.5%MeOH／CH₂Cl₂)により精製して5.5gの希望するベンゾジアゼピノンを与えた。

【0056】実施例3

【0057】

【化13】



【0058】a) プロモピラゾール (24.0 g) を乾燥 THF (600 ml) 中に懸濁させ、そしてドライアイス-アセトン浴の中で攪拌しながらアルゴン雰囲気下で冷却した。n-ブチルリチウム (ヘキサン中 2.5 M) を滴々添加した。ドライアイス-アセトン浴の中で冷却しながら2時間攪拌した後に、THF 溶液を約 -50°C に予備冷却されている THF (500 ml) 中の 2-メチル-6-メチル-4H-3,1-ベンゾキサジノ-4-ン (8.76 g) に加えた。20分間の攪拌後に反応物を 15% 塩化アンモニウムの中 (重量/容量、330 ml) 溶液の添加によりクエンチングし、そして自然に室温に暖めた。反応混合物を EtOAc で希釈し、そして層を分離した。有機層を飽和水性塩化ナトリ

ウムで洗浄した。水層を EtOAc で洗浄した。有機層を一緒にし、乾燥し、濾過し、そして濃縮した。生じた固体を THF (300 ml)、メタノール (350 ml)、水 (250 ml) および 10 N 水酸化ナトリウム (270 ml) の混合物中に懸濁させ、そして攪拌しながら還流温度に 6-24 時間にわたり加熱した。生じた混合物を自然に室温に冷却し、そしてエーテルおよび水の間に分配させた。有機層を飽和水性塩化ナトリウムで洗浄し、次に一緒にし、乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 中に懸濁させ、そして濾過した。フィルターケーキを CH_2Cl_2 で洗浄した。濾液を濃縮し、そして EtOAc- CH_2Cl_2 混合物 (1:9 容量/容量) を溶離剤として用いてシリカゲル中に通した。

溶離剤と一緒にし、濃縮し、そして生じた残渣を CH_2Cl_2 -ヘキサンから結晶化させて、15.18gの(2-アミノ-5-メチルフェニル)[1-(トリフェニルメチル)-1H-ピラゾリ-4-ール]メタノンを与えた。MS計算値：443.1997；実測値：443.1990。

【0059】b) a)の生成物(2.85g)をTHF(150ml)およびエーテル(150ml)の混合物中に溶解させ、そして氷水浴の中で冷却した。飽和水性炭酸ナトリウム(100ml)を次に加えた。臭化プロモアセチル(4×0.67ml)を攪拌しながら加えた。4時間後に、反応混合物を水で希釈しそしてEtOAcで抽出した。生成した沈澱を濾過により集め、そして CH_2Cl_2 中に溶解させた。EtOAc留分を CH_2Cl_2 溶液と一緒にし、そして乾燥し、濾過し、蒸発させ、そして濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 -ヘキサンから結晶化させて、3.33gの2-ブロモ-N-[4-メチル-2-[[1-(トリフェニルメチル)-1H-ピラゾリ-4-ール]カルボニル]フェニル]アセトアミドを生成した。MS計算値：563.1208；実測値563.1188。

【0060】c) b)の生成物(2.26g)を乾燥 CH_2Cl_2 (100ml)中に溶解させそしてドライアイス-アセトン浴の中で冷却した。液体アンモニア(50ml)を反応混合物中で冷縮させた。生じた溶液を攪拌しそして一夜自然に室温に暖めた。水を加え、そして残存している沈澱を溶解させた。混合後に、層を分離した。有機層を水性飽和炭酸水素ナトリウムで抽出した。水層を CH_2Cl_2 で洗浄した。 CH_2Cl_2 層と一緒にし、乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 -ヘキサンから再結晶化させて、1.68gの2-アミノ-N-[4-メチル-2-[[1-(トリフェニルメチル)-1H-ピラゾリ-4-ール]-カルボニル]フェニル]アセトアミドを生成した。MS計算値：501.2291；実測値：501.2272。

【0061】d) c)の生成物(15.02g)のnBuOH(300ml)中懸濁液を攪拌しながら64時間にわたり加熱還流した。室温に冷却した後に、反応物を*

a) 経口的液体調合物：

成分	mg/調合物
活性成分	20.0mg
メチルパラベン	20.0mg
スクロース	充分量
香味剤	充分量
クエン酸緩衝液	充分量
精製水	5.0mlにするのに充分量

b) 錠剤調合物：

成分	mg/錠剤
活性成分	20mg
澱粉	40mg

*濃縮乾固した。残渣をTHF中に懸濁させ、そして加熱還流した。生じた懸濁液を濾過した。濾液をTHFで洗浄した。濾液を洗浄し、そして沸騰温度に加熱し、そして濃縮した。生じた混合物を自然に室温に冷却し、そしてそのまま3時間放置した。生じた生成物をTHFで洗浄しそして乾燥して、5.50gの1,3-ジヒドロ-7-メチル-5-(1H-ピラゾリ-4-ール)-2H,1,4-ベンゾジアゼピノ-2-ーン、融点282-289°C、を生成した。

10 【0062】e) 五硫化磷(0.5g)をd)の生成物(0.24g)のTHF(50ml)中懸濁液に加えた。混合物を超音波浴の中で1時間保ち、次に濃縮乾固した。この残渣をTHF-EtOAc(1:2容量/容量、150ml)および半飽和 NaHCO_3 溶液の間に分配させた。有機層を飽和NaCl溶液(100ml)で洗浄した。水層をTHF-EtOAc混合物で洗浄し、そして有機層を濃縮しそして真空乾燥器中で一夜保った。残渣をTHF中に溶解させそして-40°Cに冷却した。メチルアミンをTHF溶液中に10分間にわたり泡立たせた。重量による収量は6gであった。混合物を自然に室温に暖め、そして2時間攪拌した。濃縮後に、残渣をTHF-EtOAc(1:2容量/容量、100ml)の混合物の中に溶解させ、そして飽和 NaHCO_3 溶液(100ml)および飽和NaCl溶液(100ml)で抽出した。水層をTHF-EtOAc混合物で洗浄し、そして有機層を乾燥し、濾過し、そして濃縮した。残渣をシリカゲル上で溶離剤として $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CHCl}_3$ (容量/容量1:9)を使用するクロマトグラフィ-にかけて、 $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CHCl}_3$ -ヘキサンからの再結晶化後に、N,7-ジメチル-5-(1H-ピラゾリ-4-ール)-3H-1,4-ベンゾジアゼピノ-2-アミン(0.22g)、融点262-270°C、を与えた。

【0063】上記で定義されている如き本発明の化合物を活性成分として含有している下記の薬品組成物をそれ自体は既知である方法で製造することができる。

【0064】

27

28

アビセル	80mg
ラクトース	274mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>2mg</u>
	416mg

c) 軟質ゼラチンカプセル調合物:

成分	mg/カプセル
活性成分	20mg
エトキシ化された脂肪酸類	500mg
PEG4000	100mg
植物性油	1.0mlにするのに充分量

 フロントページの続き

(72)発明者 ドナ・メアリー・フリン
 アメリカ合衆国ニュージャージー州08501
 アレントウン・タイラーコート8

(72)発明者 スチーブ・イキーカイ・タム
 アメリカ合衆国ニュージャージー州07006
 ウエストコールドウエル・エバーグリーン
 ロード13